UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952. — N° 20

LE CENTRE DE VACCINATION ANTIAMARILE DE TOULON

SON FONCTIONNEMENT

Les réactions observées avec le vaccin de culture souche 17 D

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 5 novembre 1952

PAR

Robert-Auguste-Pierre CHAMFEUIL

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.
Diplômé de Médecine tropicale.
Diplômé de Médecine aéronautique.

Né à SOURSAC (Corrèze), le 20 mars 1926.

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*
JOULIA, professeur .....
LE COULANT, agrégé ..... *Juges*
LENG-LEVY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1952

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0014

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952. — N° 20

LE CENTRE DE VACCINATION ANTIAMARILE DE TOULON

SON FONCTIONNEMENT

Les réactions observées avec le vaccin de culture souche 17 D

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 5 novembre 1952

PAR

Robert-Auguste-Pierre CHAMFEUIL

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.
Diplômé de Médecine tropicale.
Diplômé de Médecine aéronautique.

Né à SOURSAC (Corrèze), le 20 mars 1926.

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur	*Président.*	
JOULIA, professeur	*Juges*	
LE COULANT, agrégé	*Juges*	
LENG-LÉVY, agrégé	*Juges*	

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.

DOYEN : M. PORTMANN.

ASSESSEUR : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET. DUPÉRIÉ, CHELLE.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	Pathologie générale et expérim...	SARIC.
id.	BROUSTET.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE.
Clinique chirurgicale	MASSÉ.	Clin. des maladies infectieuses	AUBERTIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie	DUFOUR.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Anatomie générale et histologie.	MAYER.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Médecine légale et du Travail.	DERVILLÉE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Chimie	MESNARD.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Matière médicale	GOLSE.	Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.
Pharmacie	VITTE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	N...
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales). — BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	N...	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	DUBARRY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	F.-J. TRAISSAC	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
id.	BERGOUIGNAN.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	LENG-LEVY.	Méd. légale et méd. du Travail.	L'EPÉE.
Chirurgie générale	N...	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
id.	LAUMONIER.	Odonto-stomatologie	N...
id.	CHAVANNAZ.	Urologie	LANGE.
Obstétrique	MAHON.		
Obstétrique	CHASTRUSSE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	N...	Pharmacie galénique	MESNARD.
Accouchements	CHASTRUSSE.	Organographie et Physiol. végét.	TEMPERE.
Puériculture	VERGER.	Chimie biologique	NEUZIL.
id.	PERY.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI. COUSTOU.	id.	VILLAR.
Anatomie	RIGAUD.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Chimie minérale	BABIN.	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.
Cryptogamie	LAUBIE.	Chimie biologique-analytique	MARQUEVIELLE.
Médecine légale	L'EPEE.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Le Docteur Gabriel CHAMFEUIL

Dont la carrière a toujours été pour moi un vivant exemple, ainsi qu'une source d'encouragements, et dont l'existence restera sans cesse à mes yeux un sujet d'admiration et d'envie.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

Après ta disparition, j'ai compris ce que représentaient pour moi ton affection, ta tendresse, ta présence.

J'ai su alors combien tu m'étais chère.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA SOEUR — A MON BEAU-FRERE

Dont l'accueillant foyer a très souvent remplacé le mien si tôt disparu. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma grande reconnaissance et de ma profonde affection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MESSIEURS LES PROFESSEURS DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET DES HOPITAUX DE LA MARINE

A Monsieur le Médecin général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'Ecole principale du Service de santé de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Médaille de la Résistance,
Officier d'Académie.

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de santé de la Marine et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'argent de l'Education physique.

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe PENNANÉAC'H

Chef du Service d'Hygiène-Bactériologie de la 3e Région maritime,
Professeur à l'Ecole d'application du Service de santé de la Marine,
Spécialiste des Hôpitaux maritimes,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie.

A qui nous devons le sujet de ce travail pour lequel il nous a conseillé et aidé avec beaucoup de bienveillance.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de nos respectueux sentiments.

A Monsieur le Professeur BONNIN

Professeur de Médecine tropicale et de Clinique des maladies exotiques à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A qui nous devons nos premières connaissances de pathologie exotique.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse et lui présentons ici nos sentiments de respectueuse gratitude.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Monsieur le Professeur agrégé LE COULANT

Médecin dermato-vénéréologiste des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

Monsieur le Professeur agrégé LENG-LEVY

Médecin des Hôpitaux,
Médaille d'or des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Ordre de la Libération,
King's medal for courage in the cause of Freedom.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Nous conservons le souvenir de son enseignement riche et brillant.

Qu'il nous permette de lui adresser nos sincères remerciements pour avoir bien voulu, en l'absence de M. le Professeur Bonnin, accepter de présider cette thèse.

LE CENTRE
DE VACCINATION ANTIAMARILE
DE TOULON
SON FONCTIONNEMENT
Les réactions observées avec le vaccin de culture souche 17 D

INTRODUCTION

La fièvre jaune fut longtemps un fléau mystérieux qui frappa les navigateurs, les explorateurs, les émigrants d'Afrique et d'Amérique. Elle sévit d'une manière endémique sous certaines latitudes, avec de fréquentes bouffées épidémiques, qui, sortant de ses lieux d'origine, atteignirent parfois l'Europe elle-même.

Depuis le XIX[e] siècle, son étiologie, sa transmission, sa prophylaxie ont pu être précisées.

« Aujourd'hui, deux considérations dominent le problème actuel de la prophylaxie de la fièvre jaune : d'une part, le rapprochement des distances, dû à l'accélération des moyens de transport, et, d'autre part, la notion nouvelle d'un réservoir de virus animal, dont la stérilisation est pratiquement irréalisable. Des mesures spéciales de neutralisation peuvent être envisagées pour chacune d'elles, mais elles seraient sans

doute insuffisantes si elles ne s'appuyaient sur une mesure commune, obligatoire et d'efficacité reconnue : la vaccination spécifique. » (Bablet.)

D'acquisition relativement récente, elle constitue une des plus belles découvertes scientifiques de ce demi-siècle en médecine tropicale.

Sa mise au point nécessita de longues et patientes recherches, qui permettent désormais de pouvoir inoculer les voyageurs quittant les zones indemnes pour les territoires d'endémicité.

Plusieurs techniques furent successivement utilisées, la dernière née étant l'inoculation de virus amaril atténué par culture sur embryon de poulet (souche 17 D).

En France et en Afrique du Nord, de nombreux centres furent créés pour la pratiquer.

Toulon, port de guerre, ville de garnison des troupes coloniales, important point de départ pour les pays d'outremer, fut une des premières villes de France à organiser un centre de vaccination antiamarile.

Devant l'importance du centre d'une part, et l'usage sans cesse croissant qui est fait du vaccin de culture souche 17 D d'autre part, il nous a paru intéressant de donner un bref aperçu de son fonctionnement et d'étudier les réactions post-vaccinales qui lui ont été rapportées durant la pratique de ces cinq dernières années.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES

C'est aux récits anciennement rapportés au XVI[e] siècle par les explorateurs et les premiers colons du Nouveau Monde que remonte notre connaissance de la fièvre jaune.

A l'époque où les conquistadores allèrent s'installer sur le littoral du Mexique pour y fonder l'établissement de Veracruz, ils furent frappés par une maladie que les indigènes de cette région appelaient « cocolitzle ». Il s'agissait d'une fièvre que les Caraïbes, peuple autochtone des Antilles, désignaient sous le nom de « homankatina ». Les malades qui en étaient atteints disaient : « J'ai le coup de barre »; ils devenaient jaunes et paraissaient, au dire des médecins, « ensafranés ».

L'affection fut appelée « yellow fever » dans les colonies anglaises; « vomito negro », parce que s'accompagnant de vomissements noirâtres, dans les possessions espagnoles. Dans les Antilles françaises, on la nomma « fièvre matelote », car elle frappait surtout les marins et les nouveaux arrivants. Actuellement, « fièvre jaune » et « typhus amaril » sont ses deux appellations courantes.

I. — La fièvre jaune dans l'histoire.

La fièvre jaune, maladie pestilentielle, épidémique, sévit jusqu'au XX[e] siècle avec une violence très variable dans de multiples foyers. Sa gravité était telle qu'elle a souvent créé un état d'épouvante, paralysé des entreprises coloniales et interrompu la vie économique de pays entiers. D'autre part,

ce fut essentiellement une maladie des navigateurs; de tout temps, en effet, la marine paya un lourd tribut à la maladie, qui, pendant de longues années, fut le principal fléau de nos stations lointaines.

La première description reconnaissable qui en ait été faite en Amérique le fut en 1635 par le P. du Tertre, qui l'avait fréquemment observée aux Antilles. Toutefois, pour certains auteurs, elle aurait existé bien avant la découverte du Nouveau Monde par Christophe Colomb, faisant d'importants ravages parmi ses équipages. En 1650, elle était signalée dans le golfe du Mexique.

Au cours du XVIII[e] siècle, elle se propagea par voie maritime, le long des côtes atlantiques d'Argentine et d'Amérique du Nord, puis elle gagna l'intérieur du continent par les voies fluviales. Le Rio de la Plata, le Mississipi, l'Amazone, l'Ohio, la transportèrent ainsi jusqu'aux côtes orientales, d'où elle progressa rapidement dans les ports du Pacifique, atteignant successivement la Colombie, l'Equateur, le Pérou, le Chili, etc.

Implantée dans ces régions, la fièvre jaune fut longtemps un obstacle à la colonisation européenne. Elle fut en grande partie la cause du lamentable échec de la colonisation française de la Guyane en 1763. 12.000 colons furent alors décimés par le fléau, et les rares survivants ne le durent qu'au fait d'avoir pu se réfugier sur les îles voisines appelées dès lors « îles du Salut ». C'est elle aussi qui fut responsable de l'abandon par les Français du percement du canal de Panama. Durant les années 1881-1882, elle fit en effet 22.000 victimes parmi le personnel des Sociétés françaises qui l'avaient entrepris.

Sur le plan maritime, nos divisions navales stationnées aux Antilles et au Mexique ne furent pas épargnées. Parmi les épidémies les plus célèbres, il faut citer celle de la division navale des Antilles rapportée par Keraudren en 1820-1821. Nombreux furent les navires atteints qui durent être désarmés, le nombre des malades ne permettant plus d'assu-

rer la marche normale des bâtiments. *L'Africaine*, *l'Euryale*, *la Diligente*, *le Foudroyant*, *le Conquérant*, ..., furent de ceux-ci.

En Afrique, les données anciennes relatives à la maladie sont beaucoup plus obscures. Elle fut identifiée pour la première fois au Sénégal en 1759, mais peut-être avait-elle déjà fait une incursion aux Canaries et au Cap-Vert en 1515, au golfe du Bénin en 1553. Toujours est-il qu'à la fin du XVIII^e^ siècle toute la côte occidentale d'Afrique avait été visitée, depuis le Sénégal jusqu'à l'Angola.

Les navires stationnés au Sénégal furent également très éprouvés par les épidémies, qui, depuis 1759, désolèrent ce malheureux pays. Citons seulement celles de *la Bordelaise*, *la Malouine*, *l'Héroïne*.

De telles épidémies eurent de lointaines répercussions, puisque, transportée par bateaux, la fièvre jaune ne tarda pas à faire son apparition en Europe.

L'Espagne fut la première atteinte en 1723, puis, à plusieurs reprises, la France, l'Italie, l'Angleterre, subirent ses ravages. Parmi les épidémies les plus meurtrières, citons celles de Cadix en 1741 (10.000 morts), de Carthagène (77.000 victimes), de Séville, Malaga en 1800, de Marseille, Brest en 1802, de Barcelone en 1821 (25.000 morts).

A la fin du XX^e^ siècle, on la retrouva parfois en Europe, mais les épidémies y étaient beaucoup plus restreintes et bien plus rares. Elles s'éteignirent progressivement jusqu'en 1908, où la dernière ville d'Europe victime du fléau semble avoir été Saint-Nazaire.

Ces épidémies, outre leur intérêt historique, ont montré qu'en Europe, bien que les conditions habituelles de transmission ne soient pas réalisées en permanence, celles-ci restent toujours possibles dans certaines circonstances passagèrement favorables.

Ceci justifie pleinement les mesures prophylactiques permanentes, terrestres, maritimes et aériennes, prises par les différentes conférences internationales depuis 1906.

II. — La période scientifique.

Aucune maladie ne suscita plus de travaux, de discussions, de dévouement et aussi ne causa plus de morts parmi les nombreux chercheurs, tels Lazear, Stokes, Young, Noguchi, etc., qui, depuis 1880, se penchèrent sur ce terrible fléau pour en éclaircir les mystères. On peut dire toutefois que, jusqu'au début du xx[e] siècle, l'étiologie de la fièvre jaune demeura obscure.

On sait aujourd'hui que cette grave affection est due à un virus, et qu'un moustique, le *Stegomyia* ou *Aedes œgypti*, en est le principal vecteur; celui-ci transmettant par piqûre l'infection de l'homme malade à l'homme sain.

Les premières découvertes. — Bien avant que ne soient exposées, en 1881, les premières idées vraies sur l'origine et la transmission de la fièvre jaune, de nombreuses hypothèses avaient été émises sur les causes de la maladie.

C'est ainsi que Rieder, de Vienne, en 1828, pensait que la source unique de la fièvre jaune n'était pas à terre, mais à bord des navires.

Selsis, en 1880, croyait « à un miasme de localité, provenant de la décomposition spéciale des matières animales et végétales et agissant sur le grand sympathique ».

Corre, de son côté, penchait pour « un infectieux amaril de nature chimique, réalisant un tableau clinique comparable à celui de l'empoisonnement par les venins de serpents ».

Par la suite, l'hypothèse de la transmission par un agent vecteur animé était avancée par des médecins de marine français, qui estimaient « que la fièvre jaune pouvait être une maladie infectieuse transmise par la vermine retranchée dans les lieux inaccessibles des navires ».

Mais cette opinion ne fut pas retenue, pas plus d'ailleurs que celle de Carlos Finlay, médecin cubain qui, en 1881, accusait les moustiques de transmettre la maladie par piqûre

à l'homme sain et réalisait expérimentalement cette transmission.

Il fallut que les travaux de la mission américaine à Cuba, entre 1899 et 1906, avec Read, Carrol, Agramonte, Lazear, et ceux de la mission française à Rio, entre 1903-1905, avec Marchoux et Simond, viennent confirmer ces données pour les faire admettre. Il fut ainsi établi que :

1° l'agent de la maladie est un virus traversant les filtres;

2° le vecteur est un culicidé : le *Stegomyia faciata* ou *Aedes ægypti*, mais il n'est pas le seul capable de véhiculer le virus. Le moustique ne devient infectant qu'après douze jours d'incubation;

3° le sang périphérique du malade n'est virulent pour le moustique qui l'ingère, et pour les sujets auxquels il est inoculé, que pendant les trois premiers jours de la maladie L'homme sain peut être infecté par l'injection sous-cutanée de 1/10 de centimètre cube de sang prélevé dans ces délais;

4° le sang prélevé dans les deux ou trois premiers jours de la maladie peut transmettre le virus par simple contact cutané, comme en témoignent plusieurs accidents mortels de laboratoire;

5° les objets de literie, les linges souillés par le sang ou les excréments, le contact avec le malade, sont incapables par eux-mêmes de transmettre la fièvre jaune. De plus, les moustiques ne peuvent puiser le virus dans les déjections, les vomissements, le sang épanché, le virus n'existant plus dans la circulation au moment des hémorragies;

6° le sérum de convalescent immunise transitoirement, l'infection transmise par le *Stegomyia* protégeant contre l'injection ultérieure de sang virulent.

Ces travaux donnèrent une base solide à une prophylaxie rationnelle, qui, d'abord appliquée à Rio et Cuba, donna des résultats splendides et fut généralisée.

On vivait sur cette opinion, lorsqu'en 1919 Noguchi isola un spirochète du sang de jauneux et crut avoir isolé l'agent

spécifique de la fièvre jaune. Il proposa même un vaccin, mais les épidémies ultérieures devaient montrer l'erreur du grand savant japonais, qui avait examiné le sang de sujets atteints de leptospirose.

Ainsi, en ce début du xx[e] siècle, le virus était découvert, son mode de transmission connu, il restait à le cultiver et le conserver.

L'inoculation au Macacus rhesus. — En 1927, au Nigéria, Stokes, Bauer, Hudson, de la mission Rockefeller, purent provoquer chez un singe asiatique, le *Macacus rhesus*, par piqûre de *Stegomyia* infecté, une maladie qui se révéla transmissible de singe à singe et qui avait les caractères de la fièvre jaune de l'homme. Ils isolèrent à Lagos la première souche connue sous le nom de souche « Asibi », qui, entretenue par passages successifs, fournit les premiers matériaux pour les travaux ultérieurs.

Sellards, Laigret, Mathis, à la même époque, isolèrent à Dakar une souche française.

Ces souches, envoyées dans les différents laboratoires hors des zones endémiques, permirent de faire de nombreuses recherches sur le virus.

Celui-ci, absent ou très raréfié après le troisième jour dans le sang de l'homme malade, persiste en forte concentration dans les viscères du singe et y prend une virulence accrue (mort de Stokes, Young, Noguchi, à la suite de manipulations de viscères de ces animaux).

On sait aujourd'hui cultiver le virus reconnu par la mission américaine. On l'entretient sur tissus embryonnaires de poulet. Il est tué par chauffage à 55°, mais résiste très bien à de basses températures (transport aisé en bouteilles thermos). Desséché et mis en ampoules scellées dans le vide, il conserve son activité quelques mois.

L'inoculation à la souris : le virus neurotrope. — La découverte d'un animal sensible au virus encouragea les chercheurs à poursuivre leurs travaux dans ce domaine.

En 1930, recherchant un virus atténué pour la vaccination, Max Theiler provoqua chez la souris blanche, par inoculation sous-dure-mérienne de sérum virulent de singe, une méningo-encéphalite mortelle transmissible par la même voie de souris à souris.

Après le quarante-huitième passage sur souris, le virus reporté dans le péritoine du macaque ne déterminait plus de réaction, alors qu'il le tuait s'il n'avait subi qu'un petit nombre de passages. D'autre part, le macaque résistait à une inoculation ultérieure de foie virulent.

Des expériences furent alors entreprises sur d'autres animaux. Elles montrèrent que la souris grise, le campagnol, le cobaye, l'écureuil, l'agouti, qui résistaient au virus de macaque inoculé par voie extraneurale, réagissaient à l'injection sous-dure-mérienne de virus-souris, en faisant une encéphalo-myélite. Le macaque, lui-même inoculé par cette voie avec le virus-souris, ne présentait plus les symptômes de la fièvre jaune, mais ceux d'une encéphalo-myélite. De plus, on ne retrouvait le virus ni dans le sang, ni dans les viscères de ces animaux; il cultivait uniquement dans les centres et les gros troncs nerveux.

Max Theiler démontrait ainsi que le virus amaril présentait des affinités différentes pour les tissus des animaux suivant son origine et la voie d'inoculation utilisée. En outre, il avait mis en évidence une variété d'ultra-virus adaptée au tissu nerveux, il le désigna sous le nom de « virus neurotrope ».

C. Mathis considéra donc par la suite trois variétés de virus amaril :

1° le virus neurotrope de la souris;

2° le virus viscérotrope du singe;

3° le virus pantrope du *Stegomyia* et de l'homme, indifférencié, et possédant des affinités pour tous les tissus.

On a pu, de la sorte, expliquer les deux phases successives de la fièvre jaune humaine. Le virus pantrope serait inoculé par le *Stegomyia*. Le virus neurotrope prendrait d'abord le dessus, déterminant la phase congestive; puis, dans un deuxième temps, le virus viscérotrope se développerait, produisant les lésions viscérales, hépatiques, rénales, cardiaques, donnant à la deuxième phase sa gravité particulière. Si le virus viscérotrope ne se développe pas, la maladie est réduite à la seule phase congestive.

Chez le macaque, le virus pantrope a la même évolution, mais le viscérotrope prend ici un développement beaucoup plus grand, et, par passages, acquiert une adaptation presque totale.

Chez la souris, au contraire, le virus viscérotrope du singe inoculé par voie neurale acquiert, au cours des passages, une adaptation pour le système nerveux de cet animal, et se transforme en virus neurotrope. Le virus peut donc s'adapter aux tissus dans lesquels il est placé et subir des transformations profondes dans ses propriétés biologiques et pathogènes.

Un certain nombre d'expériences ont amené par la suite Findlay et Stern à conclure qu'il n'y avait qu'un seul virus pantrope susceptible d'évoluer vers l'un ou l'autre type, suivant les milieux humoraux et les tissus dans lesquels il se trouvait placé.

Quoi qu'il en soit, un grand pas était franchi dans le domaine des découvertes scientifiques. Le virus pouvait être maintenant inoculé à des animaux sensibles, entretenu par passages sur singes et souris, et surtout atténué dans sa virulence.

De plus, pouvoir inoculer des animaux sans les tuer allait permettre la mise en évidence dans leurs sérums d'anticorps neutralisant le virus *in vitro*.

Le test de séro-protection. — Bauer en 1930 et Max Theiler en 1931, expérimentant, le premier sur le macaque, le second

sur la souris, montrèrent le pouvoir neutralisant du sérum des animaux antérieurement infectés. De nombreuses techniques furent employées, présentant quelques variantes, le principe restant le même. On inocule par voie cérébrale ou péritonéale à un lot de souris un mélange de virus et de sérum à étudier, en faisant varier les dilutions soit du sérum, soit des émulsions de cerveau virulent. On inocule en même temps des lots de souris témoins avec un sérum positif connu et avec un sérum négatif.

Lorsque le sérum renferme des anticorps, ils neuralisent le virus, et les souris restent indemnes : le test est dit positif. Si au contraire il s'agit d'un sérum non immun, le virus reste actif, se développe et tue les souris dans un délai plus ou moins bref : le test est négatif.

Ce test permet actuellement d'étudier le pouvoir immunogène des vaccins, de faire le diagnostic réprospectif de la maladie, et aussi de fixer rétrospectivement l'existence et la date approximative de poussées amariles dans de nombreuses régions. En effet, si, dans un territoire donné, les enfants de moins de 10 ans présentent un test de séroprotection négatif, alors que les adultes ont un test positif, cela permet d'affirmer que la fièvre jaune existe dans la région considérée, mais qu'elle n'y a pas fait d'incursion depuis au moins dix ans.

La pratique de ce test, d'autre part, a permis de constater que la maladie avait été bien souvent méconnue. En effet, il a été trouvé positif dans de nombreuses régions où la fièvre jaune n'avait jamais été signalée dans sa forme classique (sa spécificité et sa réelle valeur, mises en doute un moment, ayant ultérieurement été confirmées).

Grâce à lui, de nombreux aspects de la maladie furent donc mis en évidence. Dès lors, une révision sérieuse de nos connaissances sur l'épidémiologie du typhus amaril s'imposa.

III. — Aspects épidémiologiques de la fièvre jaune.

Longtemps fut seul connu le tableau clinique de sa « forme classique », avec ses deux phases successives :

1° la phase rouge, inflammatoire, témoignant d'une atteinte des centres nerveux, avec température, faciès congestif, albuminurie, courbatures;

2° la phase jaune, viscérale, survenant après une période de rémission parfois limitée à quelques heures, avec vomissements noirâtres, hémorragies, ictère, reprise de la courbe thermique, etc.

Mais aujourd'hui, à côté de ces cas évidents, on ne méconnaît plus en zone d'endémicité amarile les « formes frustes » à symptomatologie incomplète qui sont très fréquentes.

Bien connues sont aussi les « formes inapparentes » de la maladie se révélant seulement par le pouvoir neutralisant du sérum. Ces formes, surtout fréquentes chez les enfants, pourraient s'expliquer par le fait que, dans son jeune âge, l'enfant né de mère immunisée (vaccinée ou ancienne malade) possède dans son sérum quelques anticorps. Sous le couvert de cette immunité passive, légère, se développe, à la suite de piqûres par les stégomyies infectées, une maladie inapparente suivie d'un état d'immunité acquise de longue durée, mettant le sujet à l'abri des réinfestations, et longtemps pris pour un état réfractaire des races autochtones des régions endémiques. Mais la découverte de ces formes cliniques ne fut pas le seul mérite de ce test.

« Les formes urbaines et rurales » de la fièvre jaune, en effet, furent longtemps les seuls aspects épidémiologiques connus. Ce n'est qu'en 1932-1933, après les recherches de la mission Rockefeller en Amérique du Sud, et les travaux de Soper au Brésil et dans les pays voisins, entrant dans le cadre d'une vaste enquête mondiale déclenchée par Sawyer, que nos connaissances épidémiologiques acquirent des faits nouveaux du plus grand intérêt.

Soper, la Rockefeller Foundation, les Instituts Pasteur de Dakar et Brazzaville, ainsi que de nombreux laboratoires des différentes parties du monde, indemnes de toute évidence de fièvre jaune, se livrèrent à la pratique sur une grande échelle du test de séro-protection, et d'examens histologiques de prélèvements de foie, faits par viscérotomie systématique sur tout sujet mort dans les dix jours d'une affection fébrile de nature indéterminée.

De très nombreux tests furent ainsi trouvés positifs dans des régions considérées jusque-là comme zones non endémiques. Ces données montrèrent qu'un grand nombre de sujets étaient immunisés, et ceci en dehors des villes où avaient sévi de grandes épidémies.

De nombreuses recherches démontrèrent ultérieurement que le virus amaril était beaucoup plus répandu qu'on ne l'avait estimé avant la pratique du test de séro-protection, et que l'homme n'était pas le seul réservoir naturel du virus.

Aussi Soper demanda-t-il en 1935 de reconnaître deux groupes de manifestations amariles :

1° Une fièvre jaune urbaine-rurale : endémo-épidémique, transmise par l'*Aedes œgypti*, atteignant également hommes et femmes des agglomérations; le cycle étant alors homme malade — *Aedes œgypti* — homme sain.

2° Une « fièvre jaune sylvestre » (jungle yellow fever), endémo-sporadique, transmise par un vecteur différent de l'*Aedes* (d'autres vecteurs peuvent jouer un rôle secondaire; ce sont essentiellement : *Aedes scapularis*, *A. simpsoni*, *A. geniculatus; Hœmagogus capricorni*, *H. equinus*), atteignant l'homme travaillant dans les bois et les champs et non les femmes restant au foyer, dont le réservoir de virus n'est pas l'homme, mais les singes des grandes forêts tropicales. Le cycle étant alors singe infecté — vecteur différent — homme sain exposé; dans celui-ci l'homme ne vient s'interposer qu'accidentellement.

Tous ces travaux de connaissance relativement récente

eurent pour conséquence d'élargir considérablement le cadre de l'endémicité amarile. Actuellement, les limites des zones endémiques pour l'Afrique et l'Amérique ne coïncident plus avec celles des régions où des cas authentiques de la maladie avaient été signalés autrefois. Elles les débordent largement pour englober des territoires où la fièvre jaune n'a jamais été identifiée (zones silencieuses).

IV. — Répartition géographique.

Nous avons vu que les foyers les plus redoutés aux XVII^e^, XVIII^e^, XIX^e^ siècles avaient été les Antilles, le golfe du Mexique, les côtes occidentale et orientale d'Amérique du Sud, le golfe de Guinée. L'affection semble bien avoir été reconnue aux Canaries et au Cap-Vert dès 1515. Il se peut qu'à partir d'un foyer africain le virus ait été transporté en Amérique au XVI^e^ siècle par les escadres, et qu'il s'y soit acclimaté. Mais il n'est pas impossible aussi que la côte occidentale d'Afrique ait été contaminée à l'origine par l'arrivée de bâtiments négriers venus des Antilles en Sierra-Leone.

En Europe comme en Amérique du Nord, la maladie demeura toujours limitée à quelques zones côtières et ne s'implanta jamais définitivement, mais le caractère particulièrement brutal et meurtrier de certaines épidémies ne fut pas sans attirer l'attention des gouvernements. Par surcroît, en ce début du XIX^e^ siecle, le choléra faisait son apparition en Europe; le développement de la navigation à vapeur multipliait les chances de dissémination des maladies exotiques et accentuait les inconvénients résultant de la grande variabilité, suivant les pays, des mesures sanitaires auxquelles étaient soumis marchandises et passagers.

A la suite de laborieuses négociations, le gouvernement français parvint à réunir à Paris en 1851 la première conférence sanitaire internationale, groupant les délégués des différents états voisins du bassin méditerranéen, y ayant des intérêts ou des possessions.

Le but de la conférence était de se mettre d'accord sur les mesures les meilleures à adopter à l'égard du choléra, de la peste, de la fièvre jaune, et de poser les bases d'un système sanitaire uniforme. Depuis lors jusqu'en 1926, 11 conférences internationales réunirent les délégués des grandes puissances.

En 1926, la Convention sanitaire internationale établissait les règlements de police sanitaire maritime.

Celle de La Haye, en 1933, envisageait les risques d'importation de maladies par voie aérienne.

On sait qu'aujourd'hui, en application des accords internationaux de New-York, de juillet 1946, fonctionne le service d'information épidémiologique de l'O. M. S. (Office mondial de la Santé des Nations Unies). Celui-ci a englobé les différents services épidémiologiques de l'Office international d'Hygiène publique, ceux de la S. D. N. et de l'U. N. R. R. A.

Ce Service publie des relevés épidémiologiques hebdomadaires et des rapports statistiques en langues française et anglaise. Il diffuse de plus chaque jour par radio la situation épidémiologique des différents pays atteints dans le monde.

En 1943, la Commission de quarantaine de la section d'hygiène de l'U.N.R.R.A. avait établi une carte des zones d'endémicité amarile. Celle-ci fait depuis l'objet de révisions périodiques de la part des services de l'O. M. S.

En Amérique, actuellement, si la fièvre jaune urbaine n'a plus que quelques foyers côtiers restreints, tels Pernambouc, la fièvre jaune rurale, par contre, et surtout la fièvre jaune sylvestre, s'observent toujours dans l'intérieur. C'est cette dernière forme qui représente essentiellement l'aspect actuel de l'endémie. Si le Chili, le Paraguay, l'Argentine, paraissent indemnes, il n'en est pas de même pour le Brésil, où les mesures antistégomyiennes prises n'ont pu faire disparaître la maladie des différentes provinces, exception faite pour l'état de Bahia.

Il en est de même pour le Venezuela, la Guyane britannique, le Pérou, l'Equateur, la Colombie, Panama. Il est inté-

ressant de remarquer que les régions où le test de séro-protection a été trouvé positif, se trouvent groupées à l'origine des nombreux affluents du système Orénoque-Magdalena-Amazone, encadrant d'immenses étendues forestières où la densité humaine est faible et où manque l'*Aedes aegypti*. Ces étendues boisées doivent être considérées actuellement comme le réservoir permanent américain de la fièvre jaune.

C'est au contact de la périphérie de ces zones sylvestres et des habitations des coupeurs de bois que naissent les vagues épidémiques de « jungle yellow fever » pouvant gagner les agglomérations où la population est dense, où existe le vecteur habituel, réalisant alors la grande épidémie rurale ou urbaine.

Ces vastes régions boisées portent donc en elles en puissance un immense danger permanent.

En Afrique, de même, les recherches sur le test de séro-protection et l'histologie indiquèrent, à côté des zones d'endémicité amarile connues, des régions où la fièvre jaune n'avait jamais été cliniquement observée, et où cependant les sérums immuns témoignaient du passage plus ou moins proche d'épidémies amariles.

Ces zones silencieuses étaient particulièrement nombreuses dans le bassin du Congo, de l'Oubangui, du Gabon, du Soudan anglo-égyptien.

L'O. M. S. fixa donc comme zone d'endémicité, en A.O.F. : le Sénégal, le Niger, le Dahomey, la Côte d'Ivoire, le Soudan, en Afrique occidentale britannique : le Nigéria, la Gold Coast, le Congo; en A. E. F. : le Haut-Oubangui, le Tchad, et en plus le Soudan anglo-égyptien, l'Uganda, le Kénya, l'Ethiopie, l'Erythrée, les Somalies.

En un mot, la zone endémique s'étend sur la côte occidentale, du Sénégal à l'Angola (16° lat. Nord — 6° lat. Sud), jusqu'à la mer Rouge et l'océan Indien, depuis la côte des Somalis jusqu'au Tanganika.

Cependant, les recherches sur la fièvre jaune africaine ne sont pas encore assez poussées pour autoriser des conclusions

précises et définitives, mais il n'est pas douteux qu'à l'image de l'Amérique, l'Afrique ne possède un réservoir amaril animal, en dehors des villes et en l'absence du vecteur stégomyien habituel. Ce réservoir semble fractionné en un grand nombre de petits foyers disséminés, dont le Soudan anglo-égyptien, le Haut-Oubangui, le Congo belge, etc. (Bablet).

N° 1. — Cas et décès de fièvre jaune signalés par l'O. M. S. 1948-1949-1950-1951.

AFRIQUE		1948	1949	1950	1951 (1)
A. E. F.	cas	0	1	0	0
	décès	0	1	0	0
A. O. F. (Côte d'Ivoire)	cas	1	0	0	0
	décès	1	0	0	0
SOUDAN	cas	1	0	0	0
	décès	1	0	0	0
CONGO BELGE .	cas	2	3	2	1
	décès	2	3	2	1
COTE DE L'OR.	cas	3	27	13	54
	décès	3	9	5	20
NIGERIA	cas	0	3	1	0
	décès	0	3	1	0
DAHOMEY	cas	0	0	0	1
	décès	0	0	0	1
EQUATEUR	cas	0	0	0	40
	décès	0	0	0	8
BRESIL	décès	3	5	1	30
COLOMBIE	décès	19	2	12	16
GUYANE BRIT.	décès	1	0	0	0
PANAMA	décès	5	3	1	2
PEROU	décès	2	4	16	4
VENEZUELA ...	décès	1	0	3	1
COSTA-RICA ..	cas	0	0	0	70
	décès	0	0	0	41
TOTAL....	décès	38	30	44	124

Pourtant, si la distribution géographique de la fièvre jaune dans les continents américain et africain est relativement

(1) Pour neuf mois de l'année seulement, les résultats globaux pour 1951 n'ayant pas encore été publiés à ce jour.

étendue, et ne doit pas faire perdre de vue la possibilité de réveils épidémiques, il faut bien dire qu'actuellement le typhus amaril est devenu une maladie rare dans ses formes cliniquement décelables.

Rien n'est plus démonstratif que le tableau n° 1, totalisant le nombre de cas et de décès signalés par l'O. M. S. et survenus durant les quatre dernières années.

Si, de nos jours, la fièvre jaune a pu devenir une maladie pour ainsi dire historique, hormis les quelque 30 ou 40 cas signalés au cours de chacune de ces dernières années, c'est en grande partie grâce aux mesures prophylactiques sévères, appliquées depuis que les recherches de Carlos Finlay, Max Theiler et des nombreuses missions françaises et américaines, ont permis de mettre en évidence les multiples secrets de sa transmission.

Mais ces seules mesures, malgré leur efficacité reconnue dans l'épidémiologie urbaine, ne pouvaient prétendre à l'extermination du fléau si redouté autrefois. Elles étaient difficilement praticables dans les immenses territoires boisés et broussailleux, où l'affection venait d'être décelée.

Dès lors, le moyen le plus efficace et le plus sûr était de rendre le terrain humain hostile au virus. C'est dans cette voie que les chercheurs orientèrent leurs recherches.

CHAPITRE II

LA VACCINATION ANTIAMARILE

Le vaccin de culture souche 17 D.

Dans l'application des mesures internationales, tout en conservant les mesures anciennes de prophylaxie collective et individuelle, on attache de plus en plus d'importance à la nécessité d'immuniser les sujets exposés à passer ou à séjourner dans les régions où le typhus amaril est endémique.

Or, il est de notion très ancienne qu'un sujet atteint de fièvre jaune présente ultérieurement une immunité solide et durable. Il a même été souligné que cette immunité présentait un certain caractère héréditaire. Elle est transmise de la mère immunisée à l'enfant, qui se trouve, de ce fait, protégé durant environ six mois et peut-être plus par les anticorps du lait maternel qui renforcent cette immunité passive (Stéfanopoulo). Cet état « réfractaire » du tout jeune âge fit nier longtemps la sensibilité de la race noire à la fièvre jaune.

Ces notions d'immunité, dès que les chercheurs furent en possession du virus, des moyens de le cultiver et de le conserver, devaient être à la base de nombreuses recherches, visant à conférer à l'homme sain pour le protéger un état réfractaire durable.

I. — Les premiers essais de vaccination.

C'est Carlos Finlay, qui le premier en 1884 tenta d'immuniser l'homme au moyen de virus vivant, en faisant piquer des volontaires par des stégomyies infectées.

Quelques années plus tard, Marchoux et Simond, en 1903, puis Sawyer, Theiler, Pettit, Stéfanopoulo, montrèrent le pouvoir protecteur du sérum d'anciens jauneux, et l'utilisèrent pour immuniser l'homme sain. Mais le sérum se montra de peu d'utilité à cause de son action peu durable. Aussi, de toute part, essaya-t-on d'obtenir un virus atténué dans sa virulence au moyen des agents physiques, chimiques et biologiques connus.

Hindle, en 1928, puis Aragao, Chagas, Pettit, Stéfanopoulo, essayèrent successivement les différents artifices de laboratoire en vue d'atténuer le virus vivant pour pouvoir l'inoculer sans danger à l'homme. Le formol, la glycérine phéniquée, le chloroforme, le vieillissement, l'association au sérum de cheval immun, le virus tué, donnèrent dans les mains des expérimentateurs des résultats encourageants, certes, mais inconstants et non sans danger. D'autre part, on s'aperçut vite que, seul, le virus vivant pouvait conférer l'immunité.

C'est alors que la découverte de Max Theiler, en 1930, donna un essor considérable aux recherches sur la vaccination anti-amarile, en démontrant que le macaque pouvait être inoculé sans danger par voie péritonéale avec du virus neurotrope de souris après 48 passages sur le cerveau de cet animal, et que l'injection était suivie par l'apparition d'anticorps dans le sérum.

II. — Les vaccins à virus neurotrope de souris.

De larges possibilités étaient désormais ouvertes aux recherches, et il était légitime de passer du stade expérimental à la vaccination humaine. Dès 1931, Sawyer d'abord puis Sellards et Laigret s'y appliquèrent.

Le séro-vaccin de Sawyer-Kitchen-Lloyd (1931). — Ces auteurs associèrent à l'inoculation de virus une injection de sérum immun de convalescent, afin d'éviter la circulation du virus et sa localisation nerveuse.

Par la suite, Aragao, Findlay, Pettit, Stéfanopoulo, réduisirent considérablement les doses de sérum humain injecté, puis le remplacèrent par du sérum immun équin d'approvisionnement plus facile. Mais la méthode qui exigeait une quantité notable de sérum n'était pas exempte de danger, exposant à des réactions sériques non négligeables.

Le vaccin-virus de Sellards-Laigret (1932). — Le vaccin de Sawyer fut alors abandonné, d'autant plus que l'utilité du sérum injecté avec le virus était très discutée. Il fut démontré, en effet, que la seule portion antigénique du vaccin était la partie du virus qui n'était pas neutralisée par le sérum.

En 1932, Sellards, Laigret, à Tunis, essayèrent alors d'immuniser l'homme au moyen du virus neurotrope seul, par inoculation sous-cutanée sans adjonction de sérum immun.

Laigret proposa successivement plusieurs techniques (doses croissantes de virus, virus à différents degrés de vieillissement, virus en suspension huileuse), puis il s'arrêta en 1935, à l'injection unique de virus phosphaté incorporé au jaune d'œuf. Ce vaccin fût adopté par l'Institut Pasteur de Dakar et servit à l'immunisation de plusieurs milliers de personnes. Mais, dès le début, cette méthode de vaccination au virus seul donna lieu à une série d'accidents post-vaccinaux parfois très sérieux. Ceux-ci survenaient soit du cinquième au septième jour, et étaient d'ordre général (hyperthermie, céphalée, courbatures, etc.), soit du quinzième au vingt et unième jour et étaient d'ordre méningo-encéphalique, témoignant d'une atteinte du névraxe par le virus lui-même (céphalée, somnolence, agitation, troubles moteurs et psychiques, hypertension du liquide céphalo-rachidien, lymphocytose).

« Ces réactions tardives, quoique s'étant terminées par la

guérison à de rares exceptions près, étaient loin d'être considérées comme négligeables. » (Moliaret.)

La Commission de la fièvre jaune de l'Office international d'Hygiène publique, en 1936, la recommanda donc, mais seulement pour les sujets vraiment exposés aux risques de contamination; elle n'envisagea pas la possibilité de vaccination en masse des collectivités.

Le vaccin par scarification de l'Institut Pasteur de Dakar (1939). Peltier, Durieux, Jonchères, Arquié, à Dakar, introduisirent en 1939 une innovation heureuse dans la pratique de la vaccination. Après avoir préconisé l'emploi de vaccin bilié (1937), méthode qu'ils abandonnèrent vite, ils s'arrêtèrent à l'inoculation de virus neurotrope, non par voie sous-cutanée, comme le faisait Laigret, mais par scarification.

Depuis 1939, plusieurs millions de sujets de race blanche ou d'indigènes ont été vaccinés en A. O. F. et A. E. F. suivant cette méthode, qui est toujours employée.

Chez les vaccinés, plus de 95 % présentent un test de séro protection fortement positif dans les semaines qui suivent.

Malheureusement, cette méthode provoque des réactions analogues au procédé de Laigret (quoique moins fréquentes et moins intenses) et n'est pas exempte d'accidents méningo-encéphaliques.

Une série de précautions fut nécessaire pour limiter la fréquence et l'intensité des réactions. Tout d'abord, comme dans toute vaccination, il y a des contre-indications (maladies aiguës, états fébriles, maladies chroniques en évolution, lésions ou insuffisances fonctionnelles du foie ou du rein, convalescence, surmenage, d'une façon générale toutes les circonstances diminuant la résistance du sujet). Il est recommandé, d'autre part, de ne pratiquer que deux séries de deux scarifications pour ne pas multiplier les portes d'entrée du virus.

Une vie calme doit être observée pendant les trois semaines suivant l'inoculation, et particulièrement du quatrième au dix-huitième jour.

Dans les collectivités militaires, on prescrit le repos à la chambre et un régime alimentaire léger les cinquième et sixième jours. L'alcool est proscrit; des médications stimulantes des fonctions hépatiques sont ordonnées. On recommande la quinine, à titre prophylactique chez les anciens paludéens, afin d'éviter tout réveil de l'affection.

Enfin, en règle générale, on n'associe pas les vaccins jennérien et antiamaril, association favorisant l'encéphalite vaccinale. Cette pratique a été réservée aux territoires d'Afrique, afin de pouvoir réaliser une prophylaxie mixte à la fois antiamarile et antivariolique, pour d'importantes collectivités indigènes.

Actuellement, en France, le vaccin de Dakar utilisé seul est de plus en plus réservé aux troupes coloniales qui sont affectées dans les territoires endémiques d'A.O.F. et d'A.E.F.

Le neurotropisme du virus vaccin apparaissant comme un obstacle non négligeable à la vaccination en masse, et d'autre part le cerveau de souris pouvant héberger des virus autonomes parfois dangereux, des tentatives ont été faites pour obtenir un vaccin à virus atténué sans passage sur cerveau de souris.

III. — Les vaccins à virus viscérotrope (vaccins de culture).

En 1936, à côté de la méthode d'immunisation au virus de souris, Lloyd, Theiler, Ricci, proposèrent l'utilisation comme vaccin du virus amaril atténué par culture *in vitro* sur tissus embryonnaires. Ils partirent d'une des premières souches connues, la souche viscérotrope de singe « Asibi », découverte par Stokes, Bauer, Hudson, à Lagos en 1927. Ils cultivèrent le virus *in vitro* sur tissus embryonnaires de souris et de poulets d'abord, sur testicules de souris et de cobayes adultes ensuite. Un grand nombre de passages fut ainsi réalisé en vue d'atténuer la virulence du virus et de fixer ses caractères.

Là aussi furent successivement employées la vaccination au virus-sérum immun (Lloyd, Theiler, Ricci), puis au virus seul (Findlay), sans qu'il soit observé plus de réactions avec cette dernière méthode.

Enfin, la Rockefeller Foundation, poursuivant l'étude de la vaccination antiamarile par les vaccins de culture, s'attacha à faire perdre au virus ses affinités, tant neurotrope que viscérotrope. Elle y parvint en cultivant le virus *in vitro* sur embryons de poulets préparés et obtint une souche connue sous le nom de 17 D.

C'est cette souche qui sert à la préparation du vaccin actuel sur lequel nous allons nous étendre un peu plus longuement.

Le vaccin de culture souche 17 *D* (1936). — D'abord préparé à New-York, où son application à l'homme donna des résultats satisfaisants, le vaccin de culture désigné sous l'indicatif « 17 D » fut préparé en grand au Brésil par les laboratoires de la Rockefeller Foundation à Rio. Depuis 1937, ce pays l'utilise exclusivement.

La technique de sa préparation en a été codifiée par Penna. Le virus est cultivé sur liquide de Tyrode additionné de 10 % de sérum normal de singe, auquel on ajoute les tissus d'un embryon de poulet dont le système nerveux a été enlevé. Au bout d'un certain nombre de passages (entre 100 et 200), le virus présente un degré d'atténuation suffisant que l'on contrôle par inoculation. Il a perdu une grande partie de sa virulence tant neurotrope que viscérotrope, alors que ses propriétés antigéniques sont conservées.

Pour le transformer en vaccin, on l'introduit alors aseptiquement par ponction de la membrane externe dans un œuf de poule embryonné, à sept jours d'incubation. On le maintient trois jours à l'étuve à 37°, afin d'augmenter la concentration du virus. Les œufs ainsi inoculés sont ensuite découpés au chalumeau, l'embryon vivant est prélevé, finement broyé en présence de billes de verre, dilué au 1/10 dans de l'eau distillée, puis filtré et centrifugé à 2.000 tours

minute pendant trois quarts d'heure (depuis 1942, l'eau distillée « aqueous base vaccine » a remplacé le sérum humain normal comme liquide de dilution « sérum base vaccine », car celui-ci fut rendu responsable de nombreux ictères post-vaccinaux). Le liquide surnageant est recueilli, filtré et réparti en ampoules. Celles-ci sont congelées rapidement dans un mélange d'alcool et de neige carbonique, puis le vaccin est desséché sous vide à — 70° et conservé à — 30°.

Chaque lot est évidemment l'objet d'un contrôle sévère aux différentes étapes de sa fabrication. Pour tout lot terminé, on ensemence, d'une part, des tubes Yvan Hall pour vérifier l'absence de germes aérobies ou anaérobies, et, d'autre part, des tubes de gélose-gélatine profonde de Legroux donnant les mêmes renseignements, mais permettant en outre, si le lot est souillé, d'apprécier par le nombre de colonies le degré de contamination et l'espèce des germes de l'infection. De plus, les tubes de gélose-gélatine profonde sont conservés trois mois pour permettre de dépister la croissance de *Myco-bacterium tuberculosis*.

L'absence de neurotropisme du virus est vérifiée ensuite, soit par l'inoculation intracérébrale du *Macacus rhesus*, soit par le procédé de Stéfanopoulo et Mme Rafin-Duvolon (injection intracérébrale du cobaye). Tout lot reconnu impropre est rejeté.

Enfin, son efficacité est jugée par la pratique de tests de séro-protection, une vingtaine de jours après l'inoculation, chez quelques-uns des sujets vaccinés, ceci afin d'obtenir une idée précise de la valeur immunogène du lot. Les tests se montrent fortement positifs dans 65 à 95 % des cas, suivant les statistiques.

Ce vaccin est actuellement de plus en plus employé; au début, il fut particulièrement conseillé dans certaines circonstances, chez les enfants notamment. C'est ainsi qu'en 1947 C. Mathis, ancien directeur de l'Institut Pasteur de Dakar, traduisant l'opinion des membres de l'Académie de médecine de Paris, disait : « Si le vaccin préparé avec le

cerveau de souris est le vaccin de choix pour les personnes se rendant dans les zones de forte endémicité amarile, l'Académie nationale de Médecine conseille l'emploi du virus de culture souche 17 D pour la vaccination des enfants. »

Aujourd'hui, à l'Institut Pasteur de Paris, toutes les vaccinations prescrites par les règlements internationaux sont faites avec le vaccin de culture souche 17 D. Dans certains cas, cependant, on a recherché un renforcement de l'immunité, en pratiquant ultérieurement une revaccination au vaccin de souris de Dakar (environ, 15 jours après).

D'août 1936 à décembre 1946, Stéfanopoulo et Mme Rafin-Duvolon ont pratiqué plus de 20.000 vaccinations avec des lots de souche 17 D de diverses provenances. Actuellement, et depuis 1945, avec J.-C. Levaditi, plus de 20.000 vaccinations sont pratiquées chaque année à l'Institut Pasteur de Paris suivant cette technique. En décembre 1951, le nombre total des vaccinés atteignait 121.000.

IV. — Les réactions observées avec le vaccin de culture souche 17 D.

Devant la préférence marquée qu'accorde un grand nombre de spécialistes pour le vaccin de culture, on serait tenté de croire que cette méthode est exempte de tout incident; il n'en est rien. Car si le virus de culture utilisé pour la vaccination humaine est en général bien supporté, il ne faut pas oublier que cette vaccination utilise un virus vivant et qu'elle comporte en plus l'inoculation de protéines d'embryons de poulets, substratum du virus, susceptibles de provoquer certains phénomènes d'intolérance.

En effet, dès le début de l'utilisation de ce vaccin de culture, Stéfanopoulo notait un certain nombre de réactions. De même, en 1937-1938, Soper, au Brésil, vaccinait 160.000 personnes et signalait que, sur 200 vaccinés avec qui il avait pu rester en contact, 20 % environ avaient ressenti de « légers symptômes infectieux ».

A l'Institut Pasteur de Paris, qui a actuellement à son actif plus de 120.000 vaccinations avec ce vaccin, des réactions ont aussi été signalées, qui furent pour la plupart bénignes et pratiquement négligeables. C'est ainsi qu'entre 1936 et 1939 Stéfanopoulo, sur 437 vaccinés, notait 22,6 % de réactions infectieuses légères. A la même époque, il avait cependant enregistré 3 cas d'ictères post-vaccinaux tardifs, dont nous reparlerons.

En 1942, sur 103 vaccinés, 20 % accusèrent quelques symptômes infectieux bénins.

En 1944, 14,3 % de réactions du type habituel furent observées chez 161 vaccinés.

En 1945, sur 5.208 sujets inoculés, 7 % seulement signalèrent quelques troubles. Jusqu'en 1946, il n'avait pas été mentionné de réactions tardives après le onzième jour, réactions d'ordre nerveux.

De 1946 à 1951, les réactions post-vaccinales rapportées par l'Institut Pasteur de Paris ont été du même ordre, ne dépassant jamais 20 % ; mais nous verrons que des réactions tardives nerveuses furent observées. Elles ont été décrites par J. C. Levaditi.

Dans la littérature, enfin, les chiffres que nous avons relevés, variant suivant les statistiques, oscillent autour de 10 % par rapport au nombre de sujets inoculés.

Plusieurs essais de classification ont été proposés pour l'étude de ces réactions.

En 1946, Stéfanopoulo considérait certaines d'entre elles comme suite normale de la vaccination, d'autres comme de véritables complications.

1° Les réactions normales. — L'inoculation du virus amaril vivant et de son support protéique déclenche une « maladie vaccinale » correspondant à la fois à la multiplication du virus dans l'organisme et à la réponse du sujet vis-à-vis de l'antigène spécifique et de son substratum.

Le plus fréquemment, cette maladie vaccinale est sans

traduction clinique, sa seule manifestation étant l'apparition dans les humeurs d'anticorps spécifiques que le test de séro-protection peut déceler dès le dix-huitième jour suivant l'inoculation. Mais à cette réaction humorale peuvent s'ajouter dans certains organismes des manifestations cliniques qui sont dues soit au virus, soit aux protéines étrangères.

Les réactions d'ordre général. — Elles sont dues au développement du virus lui-même. Vers le cinquième ou septième jour, apparaît une hyperthermie à 37°-38°, rarement plus élevée, s'accompagnant de céphalée à prédominance sus-orbitaire souvent, de vertiges et de courbatures ébauchant parfois le classique « coup de barre » de la fièvre jaune. Ces phénomènes durent de quelques heures à deux ou trois jours au maximum, n'obligeant pas en général le malade à s'aliter.

Beaucoup plus souvent, il ne s'agit que d'un léger état grippal avec asthénie, grosse lassitude très vite disparue; on observe ces réactions dans environ 10 à 20 % des cas, suivant les lots de vaccin et l'état du sujet.

Ces manifestations d'ordre général, que l'on considère comme normales après la vaccination, sont donc précoces; les manifestations tardives survenant après le dixième jour étant considérées comme complications.

Les réactions du type protéinique. — Elles sont dues à l'introduction des protéines étrangères contenues dans le vaccin : protéines représentées par le corps microbien lui-même et par son support embryonnaire. Il a été signalé ainsi non seulement une rougeur, du prurit, plus rarement une petite induration au point d'inoculation, mais aussi des adénites plus ou moins marquées dans les territoires ganglionnaires correspondant au lieu de l'injection (axillaire, inguinale). Ces adénites sont plus ou moins douloureuses et disparaissent dans les huit jours en général.

Les réactions protéiniques peuvent aussi revêtir parfois l'aspect de troubles digestifs (nausées, gastralgies, vomissements, diarrhée) accompagnés d'un petit mouvement fébrile. Ils surviennent dans les heures qui suivent l'injection et disparaissent en vingt-quatre, quarante-huit heures. Ces phénomènes se voient chez les sujets sensibilisés à certaines protéines.

A côté de ces réactions légères normales, traduction clinique de la maladie vaccinale, certaines manifestations, par leur intensité ou leur nature, sont considérées comme anormales : ce sont des complications.

2° Les complications. — Celles-ci, bien que rares, peuvent être de trois ordres : complications allergiques, nerveuses, hépatiques.

Les réactions allergiques fortes. — Elles se rapprochent de celles observées au cours d'injections de protéines étrangères, de sérum notamment. Très souvent, d'ailleurs, on trouve chez les sujets une sensibilisation à l'œuf de poule, comme en témoignent les intradermo-réactions qui ont parfois été pratiquées. Cependant, ces réactions sont d'autant plus rares que les vaccins sont préparés actuellement avec des embryons de poulet de dix à onze jours, leur spécificité n'apparaissant qu'au treizième jour (Hargett, Berge). De plus, il n'a pas été observé de réactions de sensibilisation après plusieurs inoculations de ce vaccin.

Parmi ces réactions allergiques fortes, on a signalé des érythèmes, des éruptions de type urticarien avec prurit intense pouvant durer plusieurs jours, des arthralgies.

Sulzberger et Asher, en 1942, rapportèrent trois réactions ressemblant à de l'urticaire ou à un érythème polymorphe.

Stéfanopoulo a noté chez une femme de 60 ans un phénomène urticarien ayant duré une semaine avec fièvre.

Swartz, en 1943, mentionnait aussi un urticaire avec œdème, troubles digestifs, dyspnée, syncope, cinq minutes après l'injection de vaccin mixte, fièvre jaune-choléra.

Sprague et Barnard, en 1945, signalèrent le cas d'un jeune homme de 20 ans ayant présenté, quinze minutes après l'inoculation, une crise d'asthme avec urticaire généralisé et œdème de la face.

A côté de ces phénomènes allergiques, il a été noté dans la littérature d'autres accidents plus sérieux.

L'ictère tardif post-vaccinal. — Il n'a été observé que jusqu'en 1942. A cette date, en effet, le vaccin subit de profondes modifications.

Findlay et Mac Callum en 1937, Stéfanopoulo en 1937-1938 l'avaient déjà remarqué.

Fox, Manso, Penna, au Brésil, en 1942, mentionnaient, sur 304 personnes vaccinées, 27 % d'ictères dans les quatre ou cinq mois qui suivirent la vaccination, dont un cas mortel avec atrophie subaiguë du foie.

Dans l'armée américaine, il a parfois revêtu l'aspect de véritables épidémies : sur plusieurs millions de vaccinés, 28.500 cas d'ictères furent signalés, dont 62 mortels.

Cet ictère survenait quinze jours à plusieurs mois après l'inoculation. Il se présentait sous des aspects très divers, depuis de simples troubles digestifs jusqu'à l'ictère grave. Ces caractères étaient en tous points superposables à ceux de l'hépatite à virus ou ictère catarrhal épidémique.

Le sérum entrant dans la préparation du vaccin fut incriminé, par analogie avec les ictères post-transfusionnels et post-sérothérapiques (avec sérum de convalescent), aussi depuis 1943 le sérum humain a-t-il été remplacé par de l'eau distillée (aqueous-base-vaccine : Hargett, Burruss, Donovan).

Ces modifications apportées à la fabrication du vaccin firent disparaître totalement depuis cette date les ictères post-vaccinaux.

Enfin, la troisième variété d'accidents observés est représentée par des réactions méningo-encéphaliques.

Les réactions d'ordre nerveux. — Ne furent pas exceptionnelles. On les attribua à des souches de vaccin rendues

particulièrement neurotropes au cours des différents passages.

Soper, en 1938, observa un cas de méningite après la vaccination avec le virus souche 17 D.

Fox, Leuette, Manso, Souza, en 1943, eurent à faire face à de nombreux cas de réactions nerveuses post-vaccinales. Sur 55.073 vaccinés, 273, soit 0,5 %, firent des réactions sévères, dont 199 avec des signes d'atteinte du névraxe. Les enfants furent les plus touchés; l'un d'eux, âgé de 2 ans, mourut.

J. C. Levaditi, en 1951, rapporta le cas d'une fillette de 9 ans, vaccinée au mois d'août 1951, chez qui avait déjà été pratiquée une vaccination antérieure. Quarante-huit heures après, l'enfant était fébrile et sa température resta pendant cinq jours entre 38°5 et 39°5. A l'examen, on notait de la raideur de la nuque, du Kernig, témoignant d'une légère réaction méningée. Le cinquième jour, tout rentra dans l'ordre.

Actuellement, pour réduire au maximum la fréquence de ces accidents, la virulence et le neurotropisme du virus sont soigneusement contrôlés en cours de fabrication.

3° Réveils d'affections antérieures. — La vaccination semble avoir une influence déterminante sur les réveils d'affections latentes, qu'elles soient infectieuses ou non.

J. C. Levaditi a mentionné le cas d'un homme de 23 ans vacciné la veille, qui présenta une réaction fébrile à 38°5 ayant duré deux jours, au bout desquels le malade revint avec tous les signes d'une varicelle. Y a-t-il simplement un effet du hasard ou la vaccination a-t-elle extériorisé un virus latent ?

A titre d'exemple, citons encore le cas suivant, signalé par J. C. Levaditi : un hypertendu âgé de 72 ans, jusque-là en parfait état de santé apparente, fit une défaillance cardiaque quinze jours après l'inoculation. Seule, une tachycardie avait attiré son attention quatre jours après la vaccination, puis, dans l'avion pour Abidjan, il ne put dormir et supporta

très mal le voyage. A son arrivée, il fit une insuffisance cardiaque due à un infarctus du myocarde. Le malade mit plusieurs mois avant d'entrer en convalescence.

En conclusion, grâce à la collaboration des chercheurs de toutes nationalités, et malgré les quelques accidents qu'elle a pu provoquer, la vaccination antiamarile est définitivement entrée dans la pratique courante.

Ainsi se réalise la parole de Pasteur, qui, parlant du virus amaril, disait en 1882 :

« Ce serait vraiment beau de faire de cet agent de maladie et de mort son propre vaccin. »

CHAPITRE III

LE CENTRE DE TOULON — SON FONCTIONNEMENT

Les Gouvernements, soucieux de protéger leurs ressortissants qui devaient séjourner dans les zones d'endémicité amarile, ont longtemps attendu une expérimentation suffisante pour imposer la pratique de cette vaccination. On a vu les nombreux travaux accomplis dans cette voie.

En France, dès février 1942, le Gouvernement de Vichy prescrivait la vaccination obligatoire pour les personnels européen et indigène séjournant dans les zones endémiques d'Afrique.

En 1943, plusieurs circulaires du Gouvernement provisoire d'Alger précisaient les dispositions prises par l' « International Committee Yellow Fever », qui exigeait la vaccination antiamarile pour toutes les personnes autorisées à se rendre ou à traverser par air les zones comprises entre 15° de latitude Nord et les frontières méridionales du Congo belge et du Tanganyika. Il n'était fait exception que pour les porteurs de « certificats d'urgence », qui permettaient alors de livrer un passage immédiat, pour des raisons de haute importance, à du personnel non inoculé.

A la Libération, la reprise des relations entre la Métropole et l'Empire français entraîna pour la fièvre jaune l'application des mesures prévues par l'U. N. R. R. A. aux conventions de 1944.

I. — Clientèle. Destination des passagers.

A partir de 1945, de nombreuses circulaires vinrent fréquemment remanier la liste des régions pour lesquelles la vaccination antiamarile était exigée, ajoutant, puis suppri-

mant tour à tour certains pays, suivant les exigences de leur Gouvernement respectif.

On ne s'étendra pas ici sur les décisions successives, qui, depuis cette date, établirent les formalités à remplir pour nos différents territoires d'outre-mer.

Rappelons seulement que, pour l'Afrique, les décrets de janvier et février 1945 vinrent atténuer pendant un certain temps celui de janvier 1944. En effet, en raison des difficultés de communication et du nombre restreint de centres de vaccination, celle-ci n'était plus exigée pour se rendre par voie maritime dans nos possessions africaines, s'il n'était pas fait escale en ports étrangers. Elle demeurait toutefois exigible à l'arrivée pour les passagers qui voulaient séjourner en territoire français d'endémicité amarile.

Aujourd'hui, les relations avec nos possessions d'Afrique étant redevenues normales, et le nombre de centres ouverts dans la Métropole et l'Afrique du Nord accrus, ce régime n'a plus lieu d'exister, et une circulaire de janvier 1952 rétablit les dispositions prises par le décret de janvier 1944. Il est curieux de mentionner, d'autre part, que, malgré l'absence en Asie d'endémicité amarile, le Pakistan, ayant acquis son indépendance, exigea momentanément cette vaccination en 1946. Afin d'éviter les ennuis quarantenaires, comme à Karachi en 1947-1948, il était donc indiqué, à l'époque, de conseiller au départ de France la vaccination antiamarile à tout passager empruntant la voie aérienne pour l'Extrême-Orient.

Actuellement, la circulaire ministérielle du 17 janvier 1952, confirmée par celle du 5 février de la même année, fixe les régions de nos territoires d'outre-mer pour lesquelles cette vaccination est exigée. Elle l'impose :

1° pour les populations européennes et indigènes résidant en A. O. F., A. E. F., Togo, Cameroun;

2° pour les passagers se rendant par air, terre ou mer dans l'un quelconque de ces territoires;

3° pour les voyageurs en provenance des zones endémiques, se rendant par avion à Madagascar, la Réunion, la Côte française des Somalis, les îles Maurice, la Chine. Notons qu'elle n'est plus exigée pour se rendre à la Guyane, la Martinique, la Guadeloupe, Saint-Pierre-et-Miquelon.

Parmi tous les passagers qui doivent ainsi se faire vacciner suivant ces dernières réglementations, le centre de Toulon a l'occasion d'en recevoir chaque année un certain nombre.

Celui-ci pratique en effet les différentes vaccinations exigées par les accords internationaux, et en particulier la vaccination antiamarile qui nous intéresse, non seulement pour les militaires ou les marins se rendant dans les différents territoires d'Afrique, mais aussi pour de nombreux civils de tout âge appartenant aux différents milieux de la société.

A l'origine, le Centre n'avait à vacciner que le personnel de la Marine et les effectifs coloniaux de la place de Toulon, puis des vaccinations pour les civils furent sollicitées à titre exceptionnel. D'abord isolées, celles-ci devinrent rapidement nombreuses, et l'on doit reconnaître qu'il aurait été superflu de provoquer la création d'un nouveau centre pour la population non militaire.

La clientèle drainée par le centre est donc très hétérogène. Celle-ci comprend non seulement des personnes résidant à Toulon ou ses environs immédiats, mais aussi de nombreux sujets venant de tous les points de la côte d'Azur : Menton, Monaco, Nice, Antibes, Cannes, Saint-Raphaël, Fréjus, Hyères, Sanary, Bandol, etc.

Ce sont pour la plupart des militaires gagnant l'Afrique, des marins affectés en A. O. F., A. E. F., ou partant pour Madagascar et risquant de transiter en zones endémiques; certains passagers pour l'Extrême-Orient, soucieux d'éviter des ennuis quarantenaires, comme à Karachi en 1947. Mais on rencontre aussi des religieux, des fonctionnaires civils, des coloniaux, quelques commerçants, industriels, techniciens ou ouvriers, accompagnés de leurs familles, partant

pour la première fois ou retournant pour un nouveau séjour vers les régions endémiques les plus diverses.

On a pu relever de la sorte, parmi les destinations les plus fréquemment rencontrées : le Sénégal, la Guinée française, la Côte-d'Ivoire, la Gold Coast, le Libéria, le Togo, le Cameroun, le Dahomey, le Niger, la Nigeria, le Congo, l'Oubangui, le Tchad.

Notre clientèle pour la Martinique, la Guyane, la Nouvelle-Calédonie, les Nouvelles-Hébrides, la Guadeloupe, Madagascar, la Réunion, les îles Maurice, l'Indochine, était par contre beaucoup plus réduite, bien que la Marine ait prudemment exigé de son personnel volant destiné à l'Extrême-Orient un certificat de vaccination antiamarile.

II. — La création du centre. Activité globale.

Les communications avec les pays tropicaux d'endémicité amarile s'étant rapidement rétablies après la Libération, plusieurs centres de vaccination antiamarile furent créés en France et officiellement reconnus par l'O. M. S.

A l'origine, un seul centre fonctionnait à l'Institut Pasteur de Paris, puis peu à peu de nouveaux organismes furent créés dans les ports et les grandes villes.

C'est ainsi qu'en application d'une circulaire ministérielle du 7 février 1945, la Direction centrale du Service de santé de la Marine ouvrit un centre à Toulon.

Dès 1947, quatre centres fonctionnaient en France : à Paris, Toulon, Bordeaux, Marseille. Certains n'utilisaient à ce moment que le vaccin de Dakar. D'autres s'ouvrirent ensuite à Lahr (zone d'occupation française en Autriche), en 1948; à Lyon, Lille, en 1950; à Brest, en 1951; à Nantes et Strasbourg, en 1952.

L'O. M. S., au mois de mai 1952, reconnaissait les centres suivants :

Bordeaux : Hôpital militaire Robert-Picqué.

Brest : Hôpital maritime.

Lille : Institut Pasteur.

Lyon : Institut bactériologique.
Marseille : Hôpital Michel-Lévy.
Nantes : Centre hospitalier régional.
Paris : Institut Pasteur; — Service médical d'Air France.
Strasbourg : Institut d'Hygiène-Bactériologie.
Toulon : Hôpital maritime Sainte-Anne.
Alger : Service médical d'Algérie; — Hôpital militaire Maillot; — Institut Pasteur.
Tunis : Institut Pasteur.
Bizerte : Hôpital maritime de Sidi-Abdallah.
Casablanca : Hôpital militaire; — Institut Pasteur.

Le choix de Toulon comme centre de vaccination antiamarile s'explique aisément. En 1945, en effet, une relève importante était nécessaire pour nos effectifs bloqués en Indochine, et l'U. N. R. R. A. recommandait la vaccination antiamarile pour les sujets partant en Extrême-Orient.

Le port de Toulon étant le point de départ de très nombreux passagers et aussi une ville de garnison importante pour les marins et les coloniaux, il était normal de créer sur place un centre de vaccination.

D'autre part, ce port recevait un nombre appréciable de fonctionnaires coloniaux de passage et pouvait éviter à des familles habitant la côte d'Azur un déplacement fastidieux vers des centres plus lointains.

Créé le 7 février 1945, le centre de l'Hôpital Sainte-Anne ne fonctionna cependant qu'à partir du 15 mars de la même année. Jusqu'à ce jour, il a assuré la vaccination d'un grand nombre de sujets.

Du mois de mars 1945 au mois de juin 1947, les vaccinations furent pratiquées avec le seul vaccin à virus neurotrope suivant la méthode de l'Institut Pasteur de Dakar. Associé d'abord au vaccin jennérien durant l'année 1945, le vaccin antiamaril fut utilisé seul en 1946.

A partir de 1947, après les déclarations faites par C. Mathis devant l'Académie de Médecine, et parce que nous avions

à vacciner un grand nombre d'enfants, de femmes enceintes, de vieillards et de sujets plus ou moins déficients, on utilisa, pour l'immunisation de la population civile, le vaccin de culture souche 17 D préparé par l'Institut Pasteur de Paris.

D'ailleurs, une circulaire ministérielle du 17 juin 1947 décidait que tout le personnel relevant du Ministère de la Marine devrait être inoculé avec ce vaccin de culture.

A la même époque, le Ministère de la France d'outre-mer l'adoptait pour les enfants de moins de 5 ans, les vieillards de plus de 50 ans et les femmes enceintes.

En 1948, le Ministère de l'Air la rendit réglementaire à son tour pour l'immunisation de son personnel navigant exposé, ainsi que pour les familles de celui-ci.

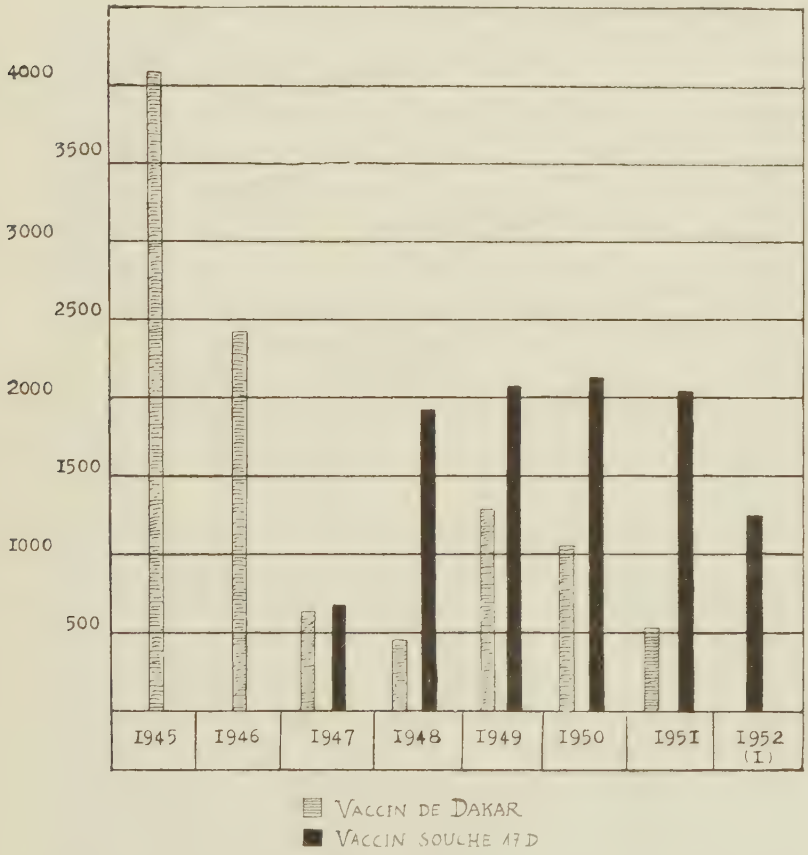
A ce moment-là, quatre centres étaient habilités en France pour pratiquer les inoculations au vaccin de culture. C'étaient Paris, Toulon, Bordeaux, Marseille.

Certes, bien qu'il ait cédé de son importance, le centre de Toulon n'a pas abandonné pour cela une méthode de vaccination qui avait fait ses preuves, dont l'emploi était facile et qui conférait une immunité remarquable, le Ministère de la France d'outre-mer ayant en effet maintenu, pour son personnel militaire appelé à servir en Afrique, la vaccination suivant la méthode de l'Institut Pasteur de Dakar.

Le centre de Toulon a ainsi inoculé par la méthode de Dakar 4.056 sujets en 1945, 2.472 en 1946, puis on observa une diminution sensible due en grande partie à l'emploi du vaccin 17 D. Ainsi, en 1947, 597 sujets furent vaccinés, 487 en 1948, 1.291 en 1949, 1.044 en 1950, et 510 en 1951. Soit un total de 10.587 pour les sept années écoulées depuis la création du centre.

A partir de 1947, les vaccinations au virus de culture passèrent au premier rang de l'activité du centre. Il a été ainsi pratiqué 630 inoculations en 1947 (pour 6 mois), 1937 en 1948, 2.035 en 1949, 2.131 en 1950, 2.013 en 1951, 1.286 en 1952 (7 mois). Au total, 10.032 inoculations en cinq ans, soit une moyenne de 2.000 par an (tableau n° 2).

Actuellement donc, plus de la moitié de la clientèle du centre est vaccinée au virus de culture souche 17 D, le vaccin de l'Institut Pasteur de Dakar étant réservé aux seules troupes coloniales composées de sujets jeunes et bien portants qui se rendent dans les différentes zones endémiques d'Afrique. Cependant, il est fait exception pour les effectifs réduits, qui ne permettent pas de grandes vaccinations collectives. Certains groupements limités sont ainsi mêlés aux séances habituelles de vaccination par le virus 17 D (camp de Fréjus).



N° 2. — **Activité globale du centre de 1945 à 1952.**

(1) Pour sept mois de l'année seulement.

Notons, en outre, qu'il n'est pas fait au centre de vaccination en deux temps comme l'Institut Pasteur le pratique quelquefois, à savoir une première vaccination au vaccin souche 17 D, puis, quinze jours après, une nouvelle inoculation de virus neurotrope de souris, ceci afin de parfaire l'immunité produite par le vaccin 17 D tout en diminuant l'intensité des réactions.

III. — Installations. Mode de travail.

Devant la diversité des passagers d'une part, et le nombre des vaccinations pratiquées d'autre part, le problème qui s'est posé est celui de toutes vaccinations collectives. Mais l'organisation de celles-ci sur une grande échelle n'est pas simple. Elle est coûteuse et ne saurait être improvisée. Les locaux doivent être adaptés pour permettre la vaccination systématique d'un nombre important de sujets, en évitant toute perte de temps inutile, et ceci dans les meilleures conditions matérielles et morales, tant pour les personnes vaccinées que pour les médecins vaccinateurs.

Or, en 1945, Toulon était sinistrée; l'hôpital maritime exploitait les pavillons ménagés par les bombardements et y recevait la population, qui ne pouvait plus compter sur l'hôpital civil.

Le centre de Toulon fonctionna donc dès le début de 1945 dans les salles du laboratoire de bactériologie de la 3e région maritime. Les salles utilisées normalement durant la semaine pour les besoins du service étaient évacuées le jeudi matin pour recevoir les sujets à vacciner. Puis, à partir de 1946 et jusqu'en 1952, la salle de travaux pratiques de bactériologie de l'Ecole d'application reçut, chaque jeudi, les visiteurs que l'on groupait autant que possible au fur et à mesure de leur arrivée. Mais ces locaux ne correspondaient nullement aux exigences des vaccinations collectives.

Au début de 1952, date de remise en service du Pavillon Jules-Roux, à l'Hôpital Sainte-Anne, on put disposer dans

ce bâtiment, voisin du service de bactériologie, de plusieurs salles qui se sont révélées immédiatement très adaptées à nos besoins. Celles-ci, réservées le matin aux vaccinations, sont utilisées l'après-midi pour les consultations chirurgicales de gynécologie et d'urologie.

Le centre comporte deux grandes salles d'attente permettant de recevoir un nombre important de sujets. Dans l'une se trouve un bureau où deux secrétaires inscrivent les arrivants et établissent les certificats internationaux. Elles reçoivent les doléances particulières, et, si c'est nécessaire, sollicitent l'avis du médecin au sujet de l'opportunité de certaines vaccinations, ou de la rédaction des certificats. Certains renseignements destinés aux archives sont recueillis (état civil, âge, profession, destination, vaccinations reçues antérieurement, vaccins utilisés, n° du lot). Ils permettent, le cas échéant, de retrouver les circonstances de la vaccination et de délivrer un duplicata du certificat en cas de perte de celui-ci.

La clientèle dispose pour se déshabiller de boxes particuliers, communiquant à la fois avec la salle d'attente et la salle de vaccination. Un interrogatoire succinct est rapidement fait, une analyse d'urine pratiquée si elle est jugée nécessaire. En principe, on ne vaccine que des sujets déjà examinés par leur médecin et reconnus aptes, non seulement à entreprendre de longs voyages en pays tropicaux, mais aussi à subir la vaccination. Les examens extemporanés sont systématiquement refusés, sauf les cas de simple avis ne nécessitant aucun examen particulier. Lorsque les sujets se déclarent anciens paludéens, il leur est conseillé de prendre préventivement 0 g. 50 de quinine par jour pendant dix jours.

Fréquemment, de plus, se pose le problème des vaccinations associées. Les personnes ne sont pas rares, en effet, qui se présentent quelques jours avant un départ décidé précipitamment pour recevoir à la fois les vaccins jennérien, anticholérique, antiamaril, T. A. B. D. T. Dans ce cas, le

médecin du centre doit imposer ses décisions. Il réfrène l'ardeur à partir de ces sujets, et les persuade de l'impossibilité de précipiter les inoculations.

Conformément aux recommandations de l'Institut Pasteur, la vaccination antiamarile est ainsi conseillée dix jours au moins avant la date du départ de France. On s'abstient, en outre, de pratiquer la vaccination jennérienne dans la semaine qui précède et celle qui suit la vaccination antiamarile. Pour les inoculations de vaccin T. A. B. D. T., un délai de trois jours est observé si celle-ci est faite avant, et de sept jours au moins si elle est faite après la vaccination contre la fièvre jaune.

Après questionnaire et analyse d'urine, chaque sujet à vacciner passe devant le médecin qui pratique l'inoculation. Chacun reçoit ensuite au bureau d'entrée son certificat de vaccination du modèle international, qui actuellement, pour être valable, doit dater de plus de dix jours et de moins de quatre ans[1].

Une fiche de renseignements est en outre remise à chacun des vaccinés, à qui l'on demande de bien vouloir en faire retour au centre un mois après la vaccination.

Sur cette fiche sont mentionnés, en même temps que l'âge et le sexe de la personne, la date de la vaccination, le type de vaccin utilisé, le numéro du lot, les vaccins antérieurement reçus et, le cas échéant, les troubles observés (avec date d'apparition, description, durée). Cette fiche permet donc de rester en contact avec les sujets inoculés et d'être renseigné sur les incidents post-vaccinaux qui pourraient survenir. On verra plus loin l'exploitation qui est faite de ces documents.

Le centre de Toulon fonctionne ainsi une fois par semaine, le jeudi matin, et reçoit environ 200 personnes par mois, soit une moyenne de 50 par séance.

---

(1) Une modification a cependant été proposée dans les textes soumis le 21 mai 1951 à la IVe Assemblée mondiale de la Santé. Le nouveau règlement sanitaire qui entrera en vigueur le 1er octobre 1952 porte de quatre à six ans la durée de validité des certificats.

IV. — La vaccination proprement dite.

Le vaccin de culture souche 17 D est fourni périodiquement au centre par l'Institut Pasteur de Paris, à qui sont adressées les demandes deux semaines environ avant la date de livraison prévue.

Les commandes sont en général établies pour deux mois; en cas d'urgence, on demanderait télégraphiquement une livraison supplémentaire.

Le vaccin est livré sous forme de poudre jaune clair, en ampoules de 5, 10 et 20 doses scellées et étiquetées, enfermées dans des préservatifs de caoutchouc, le tout maintenu en thermos réfrigérés à — 30° (neige carbonique) pour la durée du voyage. Le porteur prend sa livraison à l'Institut Pasteur de Paris le soir, généralement vers 18 heures, et repart au train de 20 heures. Dès son arrivée le lendemain matin, le vaccin est placé jusqu'à utilisation dans le plateau supérieur d'un frigidaire dont la température moyenne se maintient aux environs de — 10° — 11°.

Les ampoules ne sont ouvertes qu'au moment de l'emploi, le col en est désinfecté, brisé. On rehydrate le vaccin en introduisant une petite quantité de solution saline à 2 ‰; puis, par aspirations et refoulements prudents avec une seringue de 10 cm³, on réalise une émulsion aussi parfaite que possible. L'ensemble est ensuite refoulé à travers le bouchon désinfecté d'un flacon de pénicilline de 20 cm³ stérilisé à la chaleur sèche. On achève à ce moment la préparation de la suspension vaccinale en injectant à travers le bouchon le complément nécessaire de solution saline, qui varie suivant le nombre de doses contenues dans l'ampoule (3 cm³ pour 5 doses; 6 cm³ pour 10 doses; 11 cm³ pour 20 doses). Pour cette préparation, on se conforme strictement aux indications fournies avec chaque lot par l'Institut Pasteur (1).

---

(1) L'Institut Pasteur de Paris a toujours réservé aux médecins de la Marine un accueil très amical et, sous la direction de J. F. Stéfanopoulo, Mme Raïn-Duvolon, J. C. Levaditi, a sans cesse assuré un approvisionnement régulier du centre malgré les difficultés de fabrication. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Le vaccin est alors conservé dans la glace durant toute la séance. Résistant très mal à la chaleur et à l'oxygène, la suspension ne doit pas être conservée plus d'une demi-heure.

Les inoculations sont pratiquées par l'un des médecins du Service d'Hygiène-Bactériologie de la 3e Région maritime. Mais en général, le Médecin Chef, professeur d'Epidémiologie à l'Ecole d'application, tient à assurer personnellement ces séances de vaccination. Il se fait assister par un préparateur du laboratoire et par deux élèves stagiaires de la Croix-Rouge.

Le préparateur, ancien infirmier expérimenté, est absolument nécessaire pour la contention des très jeunes enfants.

Le vaccin est prélevé aseptiquement avec une seringue de 1 cm³, et l'injection sous-cutanée généralement pratiquée dans la fosse sus-épineuse gauche. Chez les nourrissons qui ne marchent pas et chez certains enfants, elle peut être faite à la face externe de la cuisse. La posologie uniforme de 0 cm³ 5 est adoptée, quel que soit l'âge du sujet.

Cette vaccination comportant une injection sous-cutanée devrait être effectuée avec des seringues individuelles, pour éviter tout reflux possible par capillarité dans la seringue, et la transmission de maladies telles que l'ictère épidémique.

J. Levaditi recommande vivement la pratique suivante : les aiguilles, protégées par un tube de verre, sont montées sur seringues. Celles-ci sont réparties en boîtes de 50, à raison de 10 par rangée, chacune étant séparée de celle du dessous par une lame de coton hydrophile, qui protège ultérieurement la rangée sous-jacente lors d'une nouvelle séance.

Les boîtes ainsi préparées sont stérilisées à la chaleur sèche à 170°, pendant dix minutes. Au moment de la vaccination, chaque seringue ne servira que pour une inoculation.

Après usage, aiguilles, embouts, seringues, sont mis à bouillir dix minutes, puis séchés, répartis en boîtes et stérilisés.

Ce serait évidemment une pratique idéale, mais ces dispo-

sitions entraînent un approvisionnement important en matériel, un renouvellement incessant en raison de l'usure et de la casse, et surtout un personnel nombreux pour le nettoyage, le montage, la stérilisation. C'est pourquoi sa mise en pratique systématique a jusqu'à présent été retardée.

V. — Les suites des vaccinations. Renseignements reçus.

Le centre, on l'a vu, insiste auprès de chaque vacciné pour être tenu au courant des suites de la vaccination. Il leur remet à cet effet une fiche de renseignements.

Si la négligence des gens n'a pas permis de suivre tous les vaccinés, on a cependant réussi à rassembler un certain nombre de fiches qui ont fait retour au centre des territoires lointains les plus variés. C'est ainsi que, depuis cinq ans que la vaccination au virus de culture a été adoptée, 2.418 réponses ont été reçues, sur un total de 10.032 vaccinés, soit environ 25 %.

Peut-être est-il possible de penser que seuls les sujets ayant réagi ont retourné leur fiche; les personnes ayant « omis » de répondre étant essentiellement celles qui n'avaient présenté aucune réaction. Ceci n'est toutefois qu'une supposition que rien ne nous permet d'affirmer.

Quoi qu'il en soit, nous avons été informés d'un certain nombre d'incidents qu'il n'est pas superflu d'examiner.

CHAPITRE IV

LES REACTIONS OBSERVEES AU CENTRE DE TOULON AVEC LE VACCIN DE CULTURE SOUCHE 17 D

Depuis le mois de juin 1947, on l'a vu, la majorité des vaccinations pratiquées au centre de Toulon l'a été au moyen du vaccin de culture souche 17 D.

Jusqu'au 31 juillet 1952, on enregistra 10.032 inoculations, et 2.418 fiches de renseignements furent retournées au centre.

Parmi celles-ci, il a été fait mention 852 fois de quelques réactions, soit en moyenne 35 % par rapport au nombre de réponses reçues.

Mais si l'on veut considérer que les sujets n'ayant pas répondu ont été indemnes de réactions, on constate alors que celles-ci n'ont été signalées que dans 8,5 % des cas seulement. Dans ces chiffres, on comprend la totalité des réactions signalées, tenant compte de la moindre mention figurant sur les fiches de renseignements. Toutefois, beaucoup ont un rapport lointain avec la vaccination, « le moindre trouble apparaissant après la vaccination, quelle qu'en soit la nature, étant toujours mis sur le compte de celle-ci » (Ramon). Il est bien évident que plusieurs ne devraient pas être prises en considération, car appelant une discussion critique qu'il est malheureusement impossible de faire sur le peu de données fournies par les fiches.

Il est intéressant de remarquer, par exemple, l'importance relativement moindre des réactions durant les mois d'été. Juin, juillet, août, présentent, en effet, des réactions en bien plus faible proportion que pendant le reste de l'année. Ceci

permet de penser que, durant les mois humides et froids, certains états fébriles, grippaux, signalés après la vaccination, lui sont systématiquement attribués par les malades, alors qu'il peut s'agir d'incidents pathologiques parfaitement étrangers aux vaccinations.

Faute de renseignements précis sur les fiches, il est donc impossible d'affirmer si une courbature fébrile survenant au cours d'une épidémie de grippe saisonnière, une otite, un syndrome gastro-intestinal, sont uniquement dus à la vaccination. Il en est de même pour un érythème, un urticaire, une adénopathie, qui peuvent relever de causes générales ou locales toutes autres que la vaccination.

Quelle part revient donc respectivement au vaccin, aux fatigues du voyage, aux modifications climatiques, aux changements de mode de vie et d'alimentation, résultant de la transplantation des individus dans des régions auxquelles ils ne sont pas habitués ? Quel est de même le rôle du terrain ? Il est très difficile de le dire.

Toujours est-il qu'un certain nombre de réactions ont été signalées qui se rapprochent de celles décrites dans la littérature. Nous allons en faire l'étude d'ensemble avant de voir leur répartition suivant l'âge, le sexe, les circonstances de la vaccination.

I. — Etude générale des réactions observées.

S'il a été mentionné 852 réactions post-vaccinales, il faut insister sur le fait que, dans l'immense majorité des cas, elles furent bénignes et peu intenses. Beaucoup plus exceptionnellement elles prirent un aspect inaccoutumé.

Pour en faciliter l'exposé, nous reprendrons la classification qu'en a donnée Stéfanopoulo. Nous verrons donc successivement les réactions normales, puis les accidents.

1° Les réactions normales. — Celles-ci survinrent 826 fois sur les 852 réactions qui ont été rapportées, dans 97 % des

cas, par conséquent. Il a déjà été vu qu'on les attribuait soit à la multiplication du virus dans l'organisme, soit à l'introduction des protéines étrangères du virus et de son substratum embryonnaire. Dans le premier cas, le virus détermine un syndrome infectieux bénin, alors que, dans le second, il se produit des réactions du type protéinique. Aussi bien l'une que l'autre n'a d'ailleurs jamais présenté aucun caractère de gravité.

Les réactions du type infectieux furent observées 760 fois, soit dans 89 % des cas. Leur importance fut variable, mais en général elles furent très légères.

126 fiches mentionnèrent de la céphalée fronto-orbitaire, des courbatures, vertiges, évoluant avec un léger état fébrile, qui oscillait autour de 38°. Le syndrome ne durait que quelques heures ou deux ou trois jours, n'ayant jamais obligé les malades à interrompre leurs activités.

Bien plus souvent le syndrome ne fut même pas réalisé au complet, et seules furent accusées de manière isolée une céphalée, quelques courbatures, ou une sensation de lassitude générale très vite disparue (634 observations).

Il s'est donc agi dans ces cas-là d'un tableau clinique infectieux bénin, groupant parfois un ensemble de symptômes, mais qui le plus souvent n'était qu'ébauché.

Ces réactions d'ordre général survinrent du cinquième au septième jour, comme il est classique de le voir. Exceptionnellement, dans une trentaine de cas environ, elles apparurent plus précocement, dès le deuxième ou troisième jour. Nous avons placé à côté de ce groupe un autre genre de réactions qui nous semblent très voisines des précédentes

Atteintes persistantes de l'état général. — Elles ont été rapportées dans 16 cas (2 %). Les sujets qui après la vaccination n'avaient pas observé de troubles plus violents que ceux précédemment décrits se sont plaints, par contre, dans le mois qui suivit la vaccination, d'un fléchissement de l'état général avec lassitude extrême, anorexie, amaigrissement,

comme si la vaccination avait agi sur ces organismes en diminuant fortement leur résistance.

Les troubles de ces deux premiers types sont donc de beaucoup les plus fréquents. Bien moins importantes par contre ont été les réactions du groupe suivant.

Les réactions du type protéinique. — Elles ne furent relevées, en effet, que sur 50 fiches (6 %).

Celles-ci mentionnèrent 23 fois du prurit, une rougeur, une infiltration œdémateuse, parfois une légère douleur à type de brûlure au point d'inoculation. Ces troubles locaux disparaissaient d'ailleurs vingt-quatre heures environ après l'injection.

Il fut noté 9 fois des adénopathies dans les régions cervicale et axillaire, qui n'aboutirent jamais à la suppuration et ne persistèrent pas plus de huit jours.

Enfin il a été signalé des troubles digestifs revêtant des aspects très divers, apparaissant vingt-quatre heures ou quarante-huit heures après l'inoculation et durant un ou deux jours. 18 fois il a été ainsi rapporté des syndromes gastro-intestinaux avec céphalée, anorexie, nausées, vomissements, gastralgies, diarrhée.

Ce premier chapitre groupe donc un ensemble de phénomènes qui, considérés comme suite normale des vaccinations, sont pratiquement négligeables par leur intensité. Mais ils n'en représentent pas moins la grande majorité des réactions signalées (826, soit 97 %).

2° Les réactions anormales ou complications. — Quelques rares personnes ont signalé sur leurs fiches des troubles anormaux par leur caractère. Ils ont été classés en réactions allergiques fortes et en réactions d'ordre nerveux. D'autre part, nous avons groupé pour terminer un ensemble de phénomènes inhabituels qu'il nous a paru intéressant de mentionner. On a ainsi relevé 19 réactions de cet ordre, ce qui représente 2,2 % des réactions totales.

Réactions allergiques fortes (10 cas, 1,15 %). — Deux fois a été mentionnée, chez un enfant de 11 mois et un adulte de 34 ans, une éruption cutanée mal précisée, avec hyperthermie, ayant duré sept jours.

Deux malades signalèrent avoir ressenti un prurit intense, apparu le lendemain de la vaccination dans un cas, le troisième jour dans l'autre, et chaque fois d'une durée de six jours.

Deux érythèmes prurigineux de la face ont été rapportés par des adultes. L'un était survenu quarante-huit heures après l'inoculation et dura deux jours, l'autre apparut plus tardivement vers le dix-huitième jour et persista huit jours. Dans les deux cas, l'érythème s'accompagnait de fièvre, frissons, courbatures.

Il a été noté aussi à deux reprises des éruptions urticariennes avec prurit intense, survenues d'une part au quatorzième jour chez un homme de 30 ans et ayant duré quarante-huit heures, et, d'autre part, chez une femme de 50 ans. Celle-ci, huit jours après la vaccination, présenta d'abord une crise d'urticaire suivie d'un anthrax quelques jours après. Ces réactions ne rétrocédèrent qu'au bout d'un mois sans laisser de séquelles.

Une femme de 35 ans a signalé un œdème de Quincke apparu le troisième jour qui suivit la vaccination. Elle remarqua une bouffissure du visage avec œdème des paupières et des lèvres, et présenta en même temps un urticaire géant prédominant à la racine des cuisses et au niveau des hanches. Une médication désensibilisante fut instituée (peptone), qui fit disparaître l'urticaire, mais l'œdème reparaissait après l'arrêt de la thérapeutique. Ces troubles durèrent un mois. Il est à remarquer que, dix ans auparavant, des troubles analogues avaient été observés chez cette malade, sans qu'il ait été précisé d'étiologie particulière.

Enfin, pour terminer cette série d'accidents anaphylactiques, mentionnons le cas d'un sujet de 38 ans, chez qui s'installèrent des arthralgies intenses atteignant les deux genoux.

Elles apparurent six jours après la vaccination et persistèrent quatre jours.

Réactions d'ordre nerveux (2 cas, 0,25 %). — Deux réactions nerveuses ont été relevées, qui se terminèrent heureusement et furent de courte durée.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un jeune enfant de 11 ans, qui, dix-huit jours après l'inoculation pratiquée en 1948, présenta un état fébrile à 39°, accompagné de céphalée, courbatures généralisées, subdélire, avec signes cliniques de réaction méningée : raideur de la nuque, Kernig, pendant trente-six heures. Tout rentra dans l'ordre quarante-huit heures après le début des phénomènes. Notons qu'aucune autre vaccination n'avait été pratiquée chez cet enfant à la même époque.

La deuxième observation mentionnait le cas d'un nourrisson de 2 mois 1/2 vacciné au centre le 24 juillet 1952. Celui-ci, onze jours après l'inoculation, faisait une hyperthermie à 40°2, avec convulsions. Une raideur de la nuque et du Kernig témoignaient d'une légère réaction méningée. Ces troubles durèrent trois jours et ne laissèrent aucune trace. Ici aussi, il n'avait pas été fait de vaccination associée.

Autres troubles anormaux (7 cas; 0,8 %). — Sans pouvoir affirmer qu'ils soient directement liés à la vaccination antiamarile, quelques phénomènes particuliers ont attiré notre attention et nous ont paru intéressants à signaler.

Un sujet de 26 ans ressentit des douleurs testiculaires environ sept jours après l'inoculation. Celles-ci persistèrent quarante-huit heures. Le malade remarquait d'ailleurs que ces mêmes troubles étaient survenus après les vaccinations antityphoparatyphiques déjà pratiquées antérieurement.

Une femme de 46 ans, deux jours après l'inoculation, signala une céphalée légère, avec sensibilité de la nuque et du cuir chevelu, douleurs irradiant à la tête et au cou. Elle accusait des douleurs identiques irradiant dans la fesse

et la cuisse gauches. La malade était gênée dans les mouvements de la tête et pour s'asseoir. Elle n'accusait aucun autre signe surajouté.

Une autre femme de 39 ans, après avoir eu quelques douleurs à type de brûlure à l'épaule du côté vacciné pendant deux jours, avec température, céphalée, courbatures, présenta dans la semaine qui suivit une douleur sciatique légère, qui disparut progressivement.

Deux crises d'acétone avec fièvre ont été mentionnées chez une fillette de 3 ans et chez son frère de 20 mois. Apparue chez la première dix-sept jours après la vaccination, elle dura trois jours; dans le second cas, survenue le quinzième jour, elle ne dura pas plus de quatre jours.

Enfin, deux phénomènes particuliers, liés à l'état physiologique des sujets vaccinés, furent notés chez une nourrice et une femme ménopausée.

La première, âgée de 23 ans, mère depuis peu de temps et allaitant son enfant au sein, observa une agalactie, qui, apparue quarante-huit heures après l'inoculation, dura deux jours.

La seconde, âgée de 53 ans, ménopausée depuis huit mois, présenta un « retour de règles » huit jours après la vaccination. L'hémorragie, peu importante, ne dura pas plus de quelques jours.

3° Les affections réveillées. — A côté de ces troubles qui surviennent chez des sujets apparemment normaux ou en bonne santé, il faut faire une place pour les réveils d'affections latentes.

Il semble, en effet, que l'inoculation, agissant en tant « qu'agent stressant », soit capable d'exacerber la virulence de nombreux germes « en sommeil » dans l'organisme, tels les streptocoques, les staphylocoques, bacilles de Koch, hématozoaires, ultravirus..., 7 cas ont ainsi été observés (0,8 %).

Il a été relevé 3 accès palustres survenus chez des adultes

de 20 à 25 ans, ayant déjà séjourné antérieurement en pays tropicaux. Les fiches ne mentionnaient pas si, malgré nos recommandations systématiques, il avait été fait usage d'antipaludéens à titre préventif.

Deux personnes de 29 et 36 ans nous ont signalé une furonculose, apparue chez l'une dix jours après la vaccination et ayant duré huit jours. Chez la deuxième, elle survint trois jours après et persista plus de trois semaines. Au bout d'un mois, celle-ci se plaignait d'un très mauvais état général.

Dans le même ordre d'idées, rappelons ici le cas déjà mentionné d'une femme de 30 ans qui présenta, huit jours après l'inoculation, une crise d'urticaire et un anthrax ayant duré un mois.

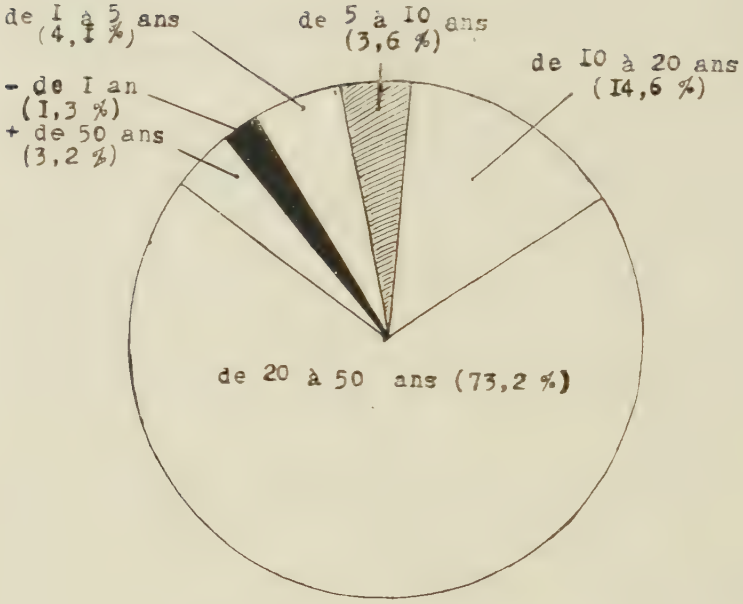
Une jeune femme de 21 ans, après avoir ressenti les réactions post-vaccinales précoces normales, déclarait un mois après être atteinte de colibacillose. Notons que les antécédents digestifs et urinaires de cette malade ne nous ont pas été précisés.

Citons enfin le cas d'un jeune enfant de 12 mois, vacciné contre la variole trois mois avant, qui présenta une température de 39°9, avec agitation extrême, deux jours après la vaccination antiamarile, et ceci pendant quelques jours. Durant le mois qui suivit, l'enfant fut très fatigué et atteint en outre de rhinopharyngite avec otite bilatérale. Ces mêmes troubles avaient été observés après la vaccination jennérienne et avaient totalement disparu. Remarquons que celle-ci fut pratiquée au mois de janvier, et la vaccination antiamarile au mois d'avril.

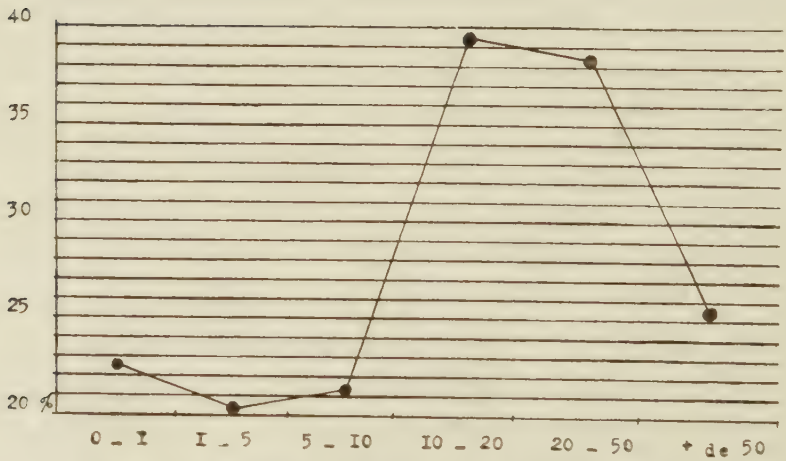
En résumé, les différentes réactions signalées se sont réparties de la manière suivante :

a) *Réactions normales* : 826 sur 852 réactions (97 %).

760 syndromes grippaux (89 %) :
Premier type : 126.
Deuxième type : 634.
50 réactions type protéinique (6 %);
16 atteintes de l'état général (2 %).



N° 3. — Répartition des réactions observées.



N° 4. — Fréquence des réactions en fonction de l'âge.

b) *Réactions anormales* : 49 cas (2,2 %).

10 réactions allergiques fortes (1,13 %);
2 réactions d'ordre nerveux (0,25 %);
7 réactions diverses (0,8 %).

c) *Affections réveillées* : 7 cas (0,8 %).

Soulignons qu'il n'a jamais été rapporté de réactions graves de la série hépatique, et notamment pas d'ictère post-vaccinal.

II. — Les réactions en fonction de l'âge.

Suivant l'âge des vaccinés, les 852 réactions relatées ont été réparties comme suit (tableau n° 3) :

11 réactions de 0 à 1 an, soit 1,3 %;
35 réactions de 1 à 5 ans, soit 4,1 %;
31 réactions de 5 à 10 ans, soit 3,6 %;
124 réactions de 10 à 20 ans, soit 14,6 %;
624 réactions de 20 à 50 ans, soit 73,2 %;
27 réactions au-dessus de 50 ans, soit 3,2 %.

Ce sont donc les adultes de 20 à 50 ans d'abord, puis les adolescents entre 10 et 20 ans, qui ont accusé le plus fréquemment quelques troubles. Mais il convient de remarquer que c'est aussi de 10 à 50 ans que l'on a pratiqué le plus de vaccinations. Ce qui explique en partie le nombre de réactions plus élevé à ces âges.

Pour avoir une idée plus exacte de l'importance des troubles en fonction de l'âge, il est préférable de comparer le nombre de réactions signalées avec celui de réponses reçues. Le graphique n° 4 montre ainsi les différents pourcentages obtenus pour chaque âge :

De 0 à 1 an, 11 réactions sur 48 réponses, soit 22,7 %;
De 1 à 5 ans, 35 réactions sur 170 réponses, soit 20,2 %;
De 5 à 10 ans, 31 réactions sur 146 réponses, soit 21,2 %;
De 10 à 20 ans, 124 réactions sur 314 réponses, soit 39,6 %;
De 20 à 50 ans, 624 réactions sur 1.635 réponses, soit 38,1 %;
Au-dessus de 50 ans, 27 réactions sur 105 réponses, soit 25,5 %.

Les deux tableaux se complètent d'ailleurs, et l'on voit ici aussi que ce sont les sujets âgés de 10 à 30 ans qui ont réagi le plus souvent. Mais si les adultes et les adolescents sont ceux qui paraissent le plus sensibles au vaccin, les jeunes enfants, par contre, et en particulier les nourrissons, semblent beaucoup moins vulnérables. Les vieillards eux-mêmes ne paient pas un plus lourd tribut à la vaccination.

Voyons maintenant les différentes particularités que l'on a pu rencontrer suivant l'âge parmi les réactions observées.

Chez les nourrissons. — Sur 11 réactions : 9 réactions normales, 2 anormales. Les réactions normales furent peu intenses et d'une durée moyenne de vingt-quatre heures. Les réactions anormales consistèrent, d'une part, en une éruption cutanée, et, d'autre part, en une réaction nerveuse chez un enfant de 2 mois 1/2.

De 1 à 10 ans. — Sur 67 réactions, il n'a pas été noté de réactions anormales. Les troubles post-vaccinaux classiques furent légers et durèrent deux jours environ. Signalons cependant que, chez certains, il y eut quelques troubles de l'état général qui persistèrent trois semaines. Il fut observé aussi une otite survenue dans le mois suivant la vaccination pratiquée en avril. Doit-on l'attribuer à la vaccination antiamarile ? Il ne semble pas.

De 10 à 20 ans. — Sur 124 réactions, une seule complication légère d'ordre nerveux fut notée, représentée par une réaction méningée ayant duré quarante-huit heures. Les réactions habituelles furent bénignes et d'une durée moyenne de deux ou trois jours. Notons quelques troubles digestifs avec nausées, anorexie, etc.

De 20 à 30 ans. — Sur 624 réactions : 13 réactions anormales, 6 affections réveillées. Les réactions post-vaccinales normales durèrent trois à quatre jours en général, plus rarement cinq à six jours. De plus, c'est à cet âge que l'on a

observé le plus souvent des répercussions sur l'état général et des troubles digestifs.

C'est aussi chez ces sujets que furent le plus fréquemment rencontrés les réactions anormales et les réveils d'affections latentes : érythèmes prurigineux, éruptions polymorphes, algies diverses : cervicale, pseudo-sciatique, testiculaire; les réveils de paludisme, colibacillose et furonculose.

Après 30 ans. — Sur 27 réactions, 3 réactions anormales. Ici aussi on vit assez souvent des déficiences plus ou moins prolongées de l'état général. Les réactions anormales furent représentées par les anthrax, urticaire, douleur sciatique, métrorragie.

Ce sont donc, en résumé, les sujets de 10 à 30 ans qui ont fait à la fois le plus grand nombre de réactions bénignes et le plus de troubles atypiques.

III. — Les réactions d'après le sexe.

Sur les 852 réactions rencontrées, les hommes figurent 570 fois et les femmes 282. Les hommes réagiraient donc dans la proportion de 2/3 et les femmes de 1/3, si l'on ne tenait compte ici aussi du fait que le nombre d'hommes vaccinés est plus grand que celui des femmes. Si donc on rapporte pour chaque sexe le nombre de réactions signalées à celui des réponses reçues, on trouve 36,9 % de troubles post-vaccinaux chez les hommes et 35,1 % chez les femmes.

Les réactions ont donc atteint hommes et femmes de manière sensiblement identique.

Les troubles d'une fréquence à peu près semblable n'ont présenté par ailleurs, quant à leur intensité, aucune différence notable suivant le sexe jusqu'à l'âge de 20 ans.

De 20 à 30 ans, sur les 13 réactions anormales mentionnées plus haut, 4 furent rapportées par des femmes. Elles étaient toutes du type allergique et consistaient en érythème, urticaire, éruption, œdème de Quincke. De plus, ce sont les femmes qui ont présenté colibacillose et douleurs sciatiques.

Après 50 ans, les trois réactions anormales déjà citées ont été aussi le fait des femmes (urticaire, anthrax, douleurs sciatiques, métrorragie). Il n'a jamais été rapporté, comme il est signalé dans la littérature, de perturbations du cycle menstruel, de réveil de métrite latente, etc.

Enfin, disons que nous n'avons été mis au courant d'aucun trouble survenu chez des femmes enceintes. Une seule agalactie d'une durée de deux jours est apparue chez une femme de 23 ans récemment accouchée

IV. — Influence des autres vaccinations sur les réactions post-vaccinales.

La plupart des sujets vaccinés au centre contre la fièvre jaune ont nécessairement reçu, en vue de leur proche départ, d'autres vaccins obligatoires (variole, choléra, T.A.B.D.T, peste, typhus, etc.).

Certains de ces sujets avaient d'ailleurs reçu antérieurement, à l'occasion d'autres séjours dans les zones d'endémicité, un vaccin antiamaril (type Laigret ou Dakar).

Pas plus chez les sujets antérieurement vaccinés que dans le cas des vaccinations associées, il n'a été observé d'incidence particulière sur l'apparition des troubles post-vaccinaux. Toutefois, ainsi qu'on l'a vu, on suivit régulièrement les recommandations de l'Institut Pasteur de Paris, qui conseille un intervalle de plusieurs jours entre les différentes vaccinations ou revaccinations.

CONCLUSIONS

Si l'on considère le nombre infime de cas de fièvre jaune enregistrés dans le monde durant ces dernières années, on est obligé de reconnaître l'efficacité des mesures prophylactiques imposées, et notamment de la vaccination antiamarile.

Actuellement, la vaccination contre la fièvre jaune constitue en effet la mesure la plus efficace dans la prophylaxie de cette maladie. Elle est même la seule possible quand la lutte antistégomyienne et l'isolement des malades sont pratiquement irréalisables. Elle est à ce titre l'unique moyen de défense contre la « jungle yellow fever ».

« C'est de la connaissance approfondie de la fièvre jaune sylvatique, ou de la découverte d'un antibiotique actif contre le virus, que résultera une lutte efficace contre la fièvre jaune, qui permettra peut-être un jour de diminuer le nombre de sujets auxquels on impose la vaccination. » (Levaditi.)

Dans l'état actuel de nos connaissances, l'immunisation des collectivités et des individus apparaît une mesure de protection intéressante à généraliser.

Le centre de Toulon, créé en 1945, utilisa d'abord le vaccin de l'Institut Pasteur de Dakar. Aujourd'hui, celui-ci est réservé aux seules troupes coloniales, le vaccin de culture de l'Institut Pasteur de Paris ayant vu s'étendre de plus en plus ses indications.

Ce dernier, préparé avec la souche 17 D de la Rockefeller Foundation, est d'une efficacité reconnue officiellement par l'O. M. S.

Les réactions signalées dans la littérature avec ce vaccin ont été bénignes le plus souvent. A l'Hôpital Sainte-Anne, en particulier, où plus de 10.000 vaccinations ont été pratiquées pendant ces cinq dernières années, 852 réactions seu-

lement furent signalées. 97 % de celles-ci furent d'une grande banalité, étant représentées pour la plupart par un syndrome fébrile, léger et de courte durée.

Quelques réactions anormales peu intenses furent rapportées (2,2 %), parmi lesquelles 2 réactions méningées d'une gravité minime, qui durèrent chacune trois jours au maximum.

Enfin, la vaccination semble avoir provoqué l'extériorisation d'affections latentes dans 0,8 % des cas.

Il n'a jamais été observé par conséquent de réactions sérieuses, et notamment pas d'ictère grave.

Il ne semble donc pas exagéré de dire, avec P. Mollaret : « Cette vaccination paraît accessible actuellement à tous sujets, sans distinction d'âge, exempts de maladies infectieuses ou de lésions graves, hépatiques ou rénales, ce qui en fait la méthode de choix pour les vaccinations en masse et les primo-vaccinations en général. »

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

M. CREYX.

VU : *Le Doyen,*

G. PORTMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 22 octobre 1952.

Le Recteur de l'Académie,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Anderson, Gast-Galvis. — Immunity to yellow fever five years after vaccination. *Am. Journ. hyg.*, 1947, t. 45.

Bablet (J.). — La fièvre jaune a-t-elle livré tous ses secrets ? *Biologie médicale*, juill. 1949, n^{os} 7-8, 181-229.

Bérenger-Féraud. — Traité de la fièvre jaune. 1890.

Berge, Hargett. — Anaphylaxis in guinea-pigs following sensibilization with chick embryo yellow fever vaccine and normal chicks-embryos. *Pub. health rep.*, 1942, 57, 652-667.

Biraud (Y.). — International control of epidemics. *Brit. Med. Journ.*, 1950.

Boshell-Manrique. — Le réservoir de fièvre jaune du Bassin Orénoque-Amazone. *Am. Journ. trop. med.*, 1948, 28, 457-467.

Bugher, Smith. — (Antigenicity of yellow fever vaccine virus (17 D) following fifty seven subcultures in homologus immune serum. *Am. Journ. hyg.*, 1944, 39, 52-57.

Burruss, Hargett. — Yellow fever vaccine inactivation studies. *Pub. health rep.*, 1947, 62, 940-956.

Clarac, Simond. — Traité de pathologie exotique de Grall et Clarac. 1912, t. III.

Dakar yellow fever vaccine : an experiment to determine immunizing powers of yellow fever vaccine produced by Pasteur Institute at Dakar. *Epid. inf. Bul.*, 1947, 2, 618-632.

Dezest. — Un cas de réaction grave après la vaccination antiamarile. Auto-observation. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1937.

Dick, Smithburn. — Immunity to yellow fever six years after vaccination. *Am. Journ. trop. med.*, 1949, 29, 57-61.

Endemic yellow fever aeros. *Weekly epidemial. rep.*, 1950, n° 26, 181-190.

La fièvre jaune. *Médecine tropicale*, n°s sept.-oct. 1948, sept.-oct. 1949.

Findlay. — Immunisation contre la fièvre jaune. *Bull. Inst. Pasteur*, 1934.

— Immunisation contre la fièvre jaune. *Bull. off. int. hyg. pub.*, 1935.

— Vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. off. int. hyg. pub.*, 1936, 28, 1321-1324.

Findlay, Mac Callum. — Note on acute hepatitis and yellow fever immunization. *Trans. roy. Soc. trop. med. hyg.*, 1937, 31, 297-308.

Findlay, Martin. — Jaundice following yellow fever immunization. *Lancet*, 1943, 244, 678-680.

Fox. — The cultivation of yellow fever virus. Factories influencing the multiplication 17 D virus in tissues of culture. *Am. Journ. hyg.*, 1947, 1, 20.

Fox (J. P.), Cabral (A. S.). — Duration of immunity following vaccination with 17 D strain of yellow fever virus. *Am. Journ. hyg.*, 1943, 37, 93-120.

Fox, Da Cunha, Kossobudzki. — Additionnal observations of the duration of humoral immunity following vaccination with 17 D strain of yellow fever. *Am. Journ. hyg.*, 1948, t. 47.

Fox, Kossobudzki, Da Cunha. — Field studies on the immune reponse to 17 D yellow fever virus, relation to virus substrain, dose of inoculation. *Am. Journ. hyg.*, 1943, t. 38.

Fox, Laemmert. — The cultivation of yellow fever virus. II observations on the infection of developping chicks embryos. *Am. Journ. hyg.*, 1947, 46, 21-40.

Fox, Lennette, Manso, Souza-Aguiar. — Encephalitis in man following vaccination with 17 D yellow fever virus. *Am. Journ. hyg.*, 1942, 36, 117-142.

Fox, Manso, Penna, Para. — Observations on occurrence of icterus in Brazil following vaccination against yellow fever. *Am. Journ. hyg.*, 1942, 36, 68-116.

Hargett, Burruss, Donovan. — Aqueous-base yellow fever vaccine. *Pub. health rep.*, 1943, 58, 505-512.

Jaundice following yellow fever inoculation. 1942, éd. J. A. M. A.

Kaplan, Gluck. — Méningo-encéphalite après vaccination antiamarile. *Bull. méd. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1945.

Kumm, Laemmert. — Geographical distribution of immunity to yellow fever among primates of Brazil. *Am. Journ. trop. med.*, 1950, 733-747.

Laigret. — La vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1933.

— De l'interprétation des troubles consécutifs aux vaccinations par les virus vivants, en particulier à la vaccination antiamarile. *Ibid.*, 1936.

— Résultats de la vaccination contre la fièvre jaune après douze années de pratique. *Bull. Acad. de méd.*, 1947, 131, 13-17.

Lavier, Stéfanopoulo. — La fièvre jaune. *Encyclop. méd. chir.*, 1946.

Levaditi (J.-C.). — Le problème des vaccinations collectives étudié à propos de la vaccination antiamarile. *Presse méd.*, déc. 1951.

Liégeois, Rousseau, Courtois. — Complément d'enquête sur la distribution de l'immunité amarile naturelle chez les indigènes du Congo belge. *An. Soc. belge de méd. trop.*, 1948, 28, 247-267.

Lloyd, Theiler, Ricci. — Modification of the virulence of yellow fever virus by cultivation in tissues *in vitro*. *Trans. roy. Soc. trop. med. hyg.*, 1936, 29, 481-529.

Mahaffy. — Epidemiologicy of yellow fever in central Africa. *Trans. roy. Soc. trop. med. hyg.*, 1949, 42, 511-530.

Mathis (C.). — Au sujet des réactions nerveuses dans la vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1936.

Mollaret (P.). — Réactions observées au cours de la vaccination contre la fièvre jaune par le virus atténué de culture souche 17 D. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1947.

Nicolle. — Au sujet de la vaccination contre la fièvre jaune. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1935.

Peltier. — Pénétration du virus par voie cutanée. Vaccination mixte contre la fièvre jaune et la variole. *Bull. de l'Acad. méd.*, 1939.

— Yellow fever vaccination simple or associated with vaccination against small-pox of population of French East Africa by method Pasteur Institute of Dakar. *Am. Journ. pub. health*, 1947, 37.

Rapports épidémiologiques et démographiques de l'O. M. S. vol. III, juill.-août 1950; vol. IV, nov.-déc. 1951; vol. V, janv.-août 1952.

Relevés épidémiologiques hebdomadaires de l'O. M. S., juin 1952. n° 284-285.

Rigollet (P.). — Prophylaxie de la fièvre jaune, notamment par la vaccination antiamarile. Thèse Bordeaux, 1939.

Saint-Etienne (J.). — La fièvre jaune peut-elle être considérée comme vaincue ? *Gaz. méd. de France*, juill. 1950.

Sawyer, Bauer, Putnam. — Jaundice in army personnel in the western region of the U. S. and its relations to vaccination against the yellow fever. *Am. Journ. hyg.*, 1944, 40, 337-430.

Sellards, Laigret. — Vaccination de l'homme contre la fièvre jaune. *C. R. Acad. des sc.*, 1932.

— Immunisation de l'homme contre la fièvre jaune par inoculation du virus de souris. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1932.

— Preuves de l'immunité acquise contre la fièvre jaune à la suite de la vaccination. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1937.

Smith, Calderon, Cuervo, Leyva. — Comparaison of high and low subcultures of yellow fever vaccine (17 D) in human group. *Am. Journ. trop. med.*, 1941, 21, 579.

Smith, Mahaffy. — Immunization against yellow fever studies of times of development and duration of induced immunity. *Am. Journ. trop. med.*, 1945, 25.

Smith, Penna, Paoliello. — Yellow fever vaccination with cultured virus (17 D) without immune serum. *Am. Journ. trop. med.*, 1938, 18, 437, 466.

Soper. — Conférence sanitaire panafricaine. *Bull. d'hyg. de la S. D. N.*, 1936.

Soper, Smith. — Vaccination with virus 17 D in the control of jungle yellow fever in Brazil. *C. R. du II^e Congrès méd. trop.*, 1938, 1, 295-313.

Sprague, Barnard. — Egg allergy; significiance in typhus an yellow fever immunization. *U. S. new medical Bull.*, 1945, 45.

Stéfanopoulo (G. J.). — Discussion. *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1945, 38, 86-87.

— L'état actuel de la vaccination antiamarile. *Rev. méd. de France*, 1946, 27, 3-8.

— Le rôle de la vaccination dans la prophylaxie actuelle de la fièvre jaune. *Rev. de path. comp. et d'hyg. gén.*, 1946, 46, 585-586.

Stéfanopoulo, Duvolon. — Sur l'utilisation du cobaye dans l'étude expérimentale du virus de la fièvre jaune et en particulier du virus atténué de culture (souche 17 D). *Bull. de la Soc. path. exot.*, 1947, 40, 285-294.

Strodes (G. K.). — Yellow fever, 1951.

Sulzberger, Asher. — Urticarial and erythema multiform like eruptions following injections of yellow fever vaccine. *U. S. new medical Bull.*, 1942, 40, 511-514.

Swartz. — Systemic allergic reaction induced by yellow fever vaccine. *Journ. lab. et clin. méd.*, 1943, 14, 1663-1667.

Theiler, Smith. — The use of yellow fever virus modified by *in vitro* cultivation for human immunization. *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1937.

Turner, Snavely, Grossmann, Buchanan, Foster. — Some clinical studies of acute hepatitis occuring in soldiers after inoculations with yellow fever vaccine with special consideration of severe atacks. *An. int. de méd.*, 20, 193.

Weber. — La vaccination contre la fièvre jaune. Thèse Bordeaux, 1935.

Withman. — Failure of *Aedes oegypti* to transmit yellow fever culture virus (17 D). *Am. Journ. trop. med.*, 1939, 19, 19-26.

Yellow fever death, 1949-1950. Panamerican sanitary bureau (weekly epidemial reports).

Dépôt légal effectué en 1952 (4e trimestre).

26322. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192) — 1952.